

Variabilität und Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck in der normotensiven und hypertensiven Schwangerschaft

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt der Fakultät für Informatik und Automatisierung der
Technischen Universität Ilmenau

von Dipl.-Ing.(FH) Mathias Baumert,
geb. am 29. 10. 1976 in Wippra

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. U. Hoppe
2. Gutachter: Prof. Dr. H. Dickhaus
3. Gutachter: Prof. Dr. A. Voß

Tag der Einreichung: 09.11.2004

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 07.07.2005

urn:nbn:de:gbv:ilm1-2005000123

Zusammenfassung

Während der Schwangerschaft wird die maternale kardiovaskuläre Regulation auf die Bedürfnisse der Versorgung von Mutter und Kind angepasst. Die Analyse der Variabilität und Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck erlaubt eine Quantifizierung dieser Veränderungen. Im Rahmen einer klinischen Studie wurde geprüft, wie sich das Verhalten der Variabilitätsparameter bei pathologischen Schwangerschaftsverläufen ändert, und ob sich somit die besonders schwerwiegende hypertensive Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie vorhersagen lässt.

Zur Abschätzung der Komplexität der Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen wurde ein Verfahren entwickelt, das auf der Komprimierbarkeit der Zeitreihen beruht. Für die erweiterte Interaktionsanalyse beider Messgrößen wurde ein auf dem Konzept der symbolischen Dynamik basierendes Verfahren eingeführt. Die neuen Methoden liefern im Vergleich zu den Standardparametern der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität zusätzliche Informationen, wobei gleichzeitig nichtlineare Verhaltensweisen berücksichtigt werden.

Die klinische Studie zeigte, dass das kardiovaskuläre Regulationsverhalten von normotensiven Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren, Schwangeren mit chronischer Hypertonie, Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Schwangeren mit Präeklampsie signifikant verändert ist. Des weiteren konnten bei normotensiven und chronisch hypertensiven Schwangeren signifikante Veränderungen im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte gezeigt werden.

Die Variabilitätsparameter von normotensiven Schwangeren mit präeklampsischen Ausgang waren gegenüber denen von normotensiven Schwangeren mit komplikationsfreiem Ausgang signifikant verschieden und deuten auf ein frühzeitig verändertes Regulationsverhalten bei Schwangeren mit präeklampsischen Ausgang. Mit einem multivariaten statistischen Ansatz konnte aus der Kombination von vier Variabilitätsparametern ein Klassifizierer erstellt werden, der eine Früherkennung von Präeklampsie mit einer Spezifität von 100 % bei einer gleichzeitigen Sensitivität von ca. 60 % erlaubt, was einer deutlichen Verbesserung gegenüber dem derzeitigen Standardverfahren, der Ultraschall-Doppler-Blutflussmessung in den Uterinarterien (Spezifität: 100 %; Sensitivität: 20 %), entspricht.

Abstract

During pregnancy, maternal cardiovascular regulation adapts to the changing support requirements for mother and child. The variability and interactions of heart rate and blood pressure were investigated to quantify these alterations. Within the framework of a clinical study, tests were conducted to determine how the behavior of these variability parameters changes in pathological pregnancies and hence whether pre-eclampsia, the severe hypertensive pregnancy disorder, can be forecasted by their analysis.

To estimate the complexity of heart rate and blood pressure time series, a method was developed that is based on the compressibility of the time series. To analyze the interdependence of these two measures a method using the concept of symbolic dynamics was developed. In comparison to standard parameters of heart rate and blood pressure variability, the new methods provide additional information and consider non-linear features.

The clinical study showed that cardiovascular regulation in normotensive pregnancies is significantly changed when compared with that found in non-pregnant women, pregnancies with chronic hypertension, patients with pregnancy-induced hypertension and pregnancies with pre-eclampsia. Furthermore, significant changes during the second half of gestation could be shown in normotensive and chronic hypertensive pregnancies.

The variability measures of normotensive pregnancies with pre-eclamptic outcome were significantly changed relative to those of normotensive pregnancies with normal outcome and indicate an early altered cardiovascular regulation. Using a multivariate statistical approach a classifier was developed that combines four variability parameters and enables pre-eclampsia forecasting with a specificity of 100 % and a sensitivity of about 60 %. This is a considerable improvement over ultrasound Doppler blood flow measurement in the uterine arteries, the current state of the art technique (specificity: 100 %; sensitivity: 20 %).

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. - Ing. Andreas Voss vom Fachbereich Medizintechnik der Fachhochschule Jena sowie Herrn Prof. Dr. - Ing. Dr. rer. med. Ulrich Hoppe, Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Vesselin Detschew und Frau Dr. -Ing. Dunja Jannek vom Institut für Biomedizinische Technik der Technischen Universität Ilmenau für ihre Unterstützung durch Anregungen und Diskussionen während der Erarbeitung der Dissertation danken. Mein Dank gilt in memoriam Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Gert Griebach.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. Renaldo Faber und Frau Weiße von der Universitätsfrauenklinik Leipzig sowie Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas Walther vom Benjamin Franklin Klinikum der Freien Universität Berlin für die erfolgreiche Zusammenarbeit während der klinischen Studie zum DFG-Projekt „Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität in der Schwangerschaft zur Früherkennung der Präeklampsie“ (DFG Vo505/4-1, DFG Vo505/4-2).

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
2	Physiologische Grundlagen des kardiovaskulären Systems und Besonderheiten in der Schwangerschaft	10
2.1	Das kardiovaskuläre System	10
2.2	Regulationsmechanismen des kardiovaskulären Systems	11
2.3	Das kardiovaskuläre System in der Schwangerschaft	13
3	Hypertension in der Schwangerschaft	15
3.1	Klassifizierung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen	15
3.2	Pathogenese der Präeklampsie	16
3.3	Behandlung der Hypertension in der Schwangerschaft	16
3.4	Früherkennung der Präeklampsie	17
4	Variabilitätsanalyse kardiovaskulärer Zeitreihen	20
4.1	Physiologischer Hintergrund der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität	20
4.2	Etablierte und erweiterte Verfahren der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilitätsanalyse	21
4.2.1	Zeitbereich	21
4.2.2	Frequenzbereich	22
4.2.3	Nichtlineare Dynamik	24
4.3	Verfahren zur bivariaten Analyse	29
4.3.1	Kreuzkorrelationsfunktion	31
4.3.2	Kreuztransinformationsfunktion	32
4.3.3	Sequenzmethode zur Bestimmung der Baroreflexsensitivität	34
4.3.4	Der Alphaindex als Maß für die Baroreflexsensitivität	36
4.3.5	Der Z-Koeffizient zur Beurteilung der Baroreflexsensitivität	38
4.3.6	Modellbasierte Methoden zur Beurteilung der Baroreflexsensitivität	39
5	Neu entwickelte nichtlineare Methoden zur erweiterten Variabilitätsanalyse kardiovaskulärer Zeitreihen	42
5.1	Komplexitätsbestimmung kardiovaskulärer Zeitreihen	42
5.1.1	Der Kompressionsalgorithmus LZ77	43

5.1.2	Kompression von kardiovaskulären Zeitreihen	44
5.1.3	Dimensionierung der Kompressionsentropie	44
5.1.4	Tests mit simulierten Daten	47
5.1.5	Korrelation der Kompressionsentropie mit Standardparametern	50
5.1.6	Anwendung der Kompressionsentropie zur Analyse kardiovaskulärer Veränderungen in der Schwangerschaft	51
5.2	Interaktionsanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck	53
5.2.1	Joint Symbolic Dynamics Wortverteilungsmatrix	53
5.2.2	Joint Symbolic Dynamics Skalierungsexponenten	62
5.2.3	Tests mit simulierten Daten	65
5.2.4	Korrelation zwischen JSD-Parametern und anderen Verbundanalyseverfahren	67
5.2.5	Anwendung der JSD zur Analyse kardiovaskulärer Veränderungen in der Schwangerschaft	69
6	Analyse kardiovaskulärer Zeitreihen in der normotensiven und hypertensiven Schwangerschaft	70
6.1	Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität in der Schwangerschaft . .	70
6.2	Methoden	71
6.2.1	Datenerfassung und Vorverarbeitung	71
6.2.2	Variabilitäts- und Interaktionsanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck	73
6.2.3	Analyse der peripheren Blutdruckmorphologie	73
6.2.4	Statistische Auswertung	74
6.3	Vergleich Nichtschwangerer mit normotensiven Schwangeren	76
6.3.1	Probanden	76
6.3.2	Ergebnisse	76
6.3.3	Diskussion	77
6.4	Kreuzsektionale Analyse hypertensiver Schwangerschaften	78
6.4.1	Patienten	78
6.4.2	Ergebnisse	79
6.4.3	Diskussion	81
6.5	Longitudinale Analyse hypertensiver Schwangerschaften	83
6.5.1	Patienten	83
6.5.2	Ergebnisse	84
6.5.3	Diskussion	88
6.6	Vorhersage von Präeklampsie	89
6.6.1	Patienten	89
6.6.2	Ergebnisse	90
6.6.3	Diskussion	92

7 Diskussion und Ausblick	95
Literaturverzeichnis	100
Abbildungsverzeichnis	113
Tabellenverzeichnis	114
Verzeichnis der Akronyme	i
A Publikationsliste	ii
B Erklärung	xiii
C Thesen	xiv

1 Einleitung

Bluthochdruck (Hypertonie) ist eine der häufigsten schwangerschaftsbedingten Erkrankungen (Gestosen) und tritt vorwiegend während der 2. Schwangerschaftshälfte auf. Unter den verschiedenen Hypertonieformen ist die Präeklampsie beziehungsweise die Eklampsie, welche durch eine zusätzliche Proteinurie gekennzeichnet ist, die schwerwiegendste Verlaufsform. Präeklampsie tritt bei 2-8 Prozent aller Schwangeren auf und führt weltweit zu jährlich ca. 100 000 Todesfällen [1]. Die Pathogenese der Krankheit ist noch nicht vollständig geklärt und macht eine Früherkennung schwierig [2]. Sehr häufig geht der Präeklampsie eine utero-plazentare Perfusionsstörung voraus [3]. Die Detektion einer solchen Perfusionsstörung ist mittels Doppler-Blutflussmessung möglich und stellt heute das wichtigste Hilfsmittel zur Präeklampsie-Früherkennung dar [1]. Da jedoch nur ca. 20 % aller Schwangeren mit utero-plazentarer Perfusionsstörung eine Präeklampsie ausbilden, ist der prädiktive Wert dieses diagnostischen Verfahrens gering und macht die Entwicklung neuer präziserer Methoden zur Früherkennung nötig, die möglichst auch vom niedergelassenen Gynäkologen einsetzbar sein sollen [4].

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, inwieweit eine Vorhersage der Präeklampsie mittels Analysen von kardiovaskulären Zeitreihen, d. h. der Variabilität und Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck, sowie der Analyse der peripheren Blutdruckkurvenmorphologie möglich ist. Durch eine rein nichtinvasive, einfach durchzuführende und damit die Patientin minimal belastende Messung mit anschließender automatischer Datenauswertung könnte dem Gynäkologen ein Diagnoseverfahren zur Verfügung gestellt werden, welches zu einer verbesserten Risikofrüherkennung führt. Dazu wurden in einer klinischen Studie bei Schwangeren mit physiologischen und patho-physiologischen Schwangerschaftsverläufen detaillierte Analysen von Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen während der 2. Schwangerschaftshälfte durchgeführt (Kapitel 6).

Herzfrequenz und Blutdruck unterliegen gewissen periodischen Schwankungen und liefern Informationen über die autonome Regulation des Herz-Kreislauf-Systems und über patho-physiologische Veränderungen (Kapitel 2). Die Schwangerschaft beeinflusst unter anderem auch die kardiovaskuläre Regulation. Da eine Hypertonie in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Herz-Kreislauf-System steht [5, 6], könnte eine Beurteilung der autonomen Regulation mittels Variabilitätsanalysen frühzeitig Hinweise über das Auftreten von Präeklampsie liefern und eine Vorhersage ermöglichen.

Die Analyse der Variabilität von Herzfrequenz und Blutdruck hat sich vor allem in der Kardiologie als Marker zur Beurteilung der Herz-Kreislauf-Regulation

etabliert [7]. Bereits im alten China war eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität vor plötzlichem Herztod bekannt [8]. Mit Beginn der modernen Medizin am Anfang des letzten Jahrhunderts konnte Wenckebach Zusammenhänge zwischen Herzrhythmus und Herzfunktionsstörungen zeigen [9, 10]. Durch die Entwicklung der Computertechnik ist die Analyse kardiovaskulärer Zeitreihen heute relativ einfach durchzuführen und findet in der medizinischen Forschung breite Anwendung. Dies zeigen die über 300, allein im Jahr 2003 erschienen Publikationen*. Kleiger et al. fanden bereits 1987 einen Zusammenhang zwischen Sterberate nach akutem Myokardinfarkt und Standardabweichung der Herzfrequenz [11]. Zahlreiche Studien konnten inzwischen Zusammenhänge zwischen Herzfrequenzvariabilität und verschiedenen anderen Erkrankungen zeigen. Ein erster Überblick wird in den Artikeln [12, 13, 14, 15, 13, 16, 17] gegeben. In der Pränataldiagnostik findet die Analyse der fetalen Herzfrequenzvariabilität breite Anwendung [18]. Auch liegen bereits einige erste Arbeiten zur maternatalen Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität in der Schwangerschaft vor [19, 20] (Kapitel 5 und 6).

Es kann davon ausgegangen werden, dass eine multimodale, kombinierte Betrachtungsweise der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität, d. h. deren Interaktion, den Informationsgehalt deutlich steigern und dazu beitragen kann, die physiologischen beziehungsweise patho-physiologischen Zusammenhänge besser zu verstehen [21, 22, 23]. Wie viele andere in der Natur vorkommende Prozesse, besitzt auch die kardiovaskuläre Regulation nichtlineare Eigenschaften, die es zu analysieren gilt [24, 25]. Um die Komplexität der kardiovaskulären Regulation zu quantifizieren, wurde in der vorliegenden Dissertation neben der Anwendung der klassischen symbolischen Dynamik ein auf dem Konzept der Kompressionsentropie basierendes Verfahren zur Zeitreihenanalyse eingeführt (Kapitel 5). Des weiteren wurde ein auf dem Konzept der symbolischen Dynamik basierendes Verfahren eingeführt, welches die Interaktion von kardiovaskulären Zeitreihen auf eine neuartige Weise untersucht (Kapitel 5). Das Verfahren erfasst auch nichtlineare Wechselwirkungen, welche mit klassischen linearen signalanalytischen Verfahren, wie der Kreuzkorrelationsfunktion oder Kohärenzfunktion, nicht messbar sind.

*Medline Datenbank; Suchbegriff: heart rate variability

2 Physiologische Grundlagen des kardiovaskulären Systems und Besonderheiten in der Schwangerschaft

2.1 Das kardiovaskuläre System

Die Aufgabe des kardiovaskulären Systems ist die Einstellung eines adäquaten Herzzeitvolumens und die Sicherstellung eines ausreichenden Perfusionsdrucks. Über die Niere wird zusätzlich das Blutvolumen reguliert [26].

Das zentrale Organ des kardiovaskulären Systems ist das Herz, welches durch seine Pumpfähigkeit das Blut durch den Lungen- und Körperkreislauf transportiert. Die zweite wesentliche Komponente, das Gefäßsystem, erlaubt eine Regulierung des Blutdrucks durch eine Veränderung des peripheren Widerstandes. Die Pumpfunktion des Herzes erfolgt über eine elektrische Erregung des Muskelgewebes und wird im Sinusknoten autonom generiert. Die Weiterleitung erfolgt über Atrioventrikularknoten, His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern, welche die Herzkammern im Sinne eines Netzwerkes umschließen. Die Erregungsausbreitung kann durch die mit ihr verbundenen Potentialänderungen an der Körperoberfläche nichtinvasiv mittels Elektroden abgeleitet werden. Die Betrachtung des zeitlichen und räumlichen Verlaufs der Herzerregung, des sogenannten Elektrokardiogramms (EKG), ist ein diagnostisches Standardverfahren in der Kardiologie [27]. Dem EKG werden standardmäßig die in Abbildung 2.1 und Tabelle 2.1 dargestellten Erregungszustände des Herzens zugeordnet. In Abhängigkeit vom Ableitungsort ist zusätzlich die U-Welle, welche sich an die T-Welle anschließt, sichtbar. Sie entspricht Nachschwankungen der Kammererregungsrückbildung.

Im Zuge der, mit der Herzerregung einhergehenden, Austreibungsphase schwankt der arterielle Blutdruck charakteristisch während jeder Herzaktion und führt zu den sogenannten Blutdruckwellen erster Ordnung [28]. In Abbildung 2.2 ist der periphere arterielle Blutdruckverlauf für eine Herzaktion dargestellt. Mit dem Öffnen der Taschenklappe der linken Herzkammer steigt der arterielle Blutdruck steil an. Nach dem Erreichen des Maximalwertes (systolischer Blutdruck) fällt der Druck wieder ab und mündet in eine Inzisur, welche den Taschenklappenschluss der linken Herzkammer kennzeichnet. Aufgrund der Reflexion der Pulswelle durch das periphere Gefäßsystem kommt es zu einer dikroten Überhöhung, welche allmählich bis auf den enddiastolischen Blutdruck abklingt [29].

Der Verlauf der Blutdruckkurve kann, je nach Betrachtungsort, variieren. In Abhängigkeit vom Schlagvolumen und den arteriellen Gefäßeigenschaften in Bezug

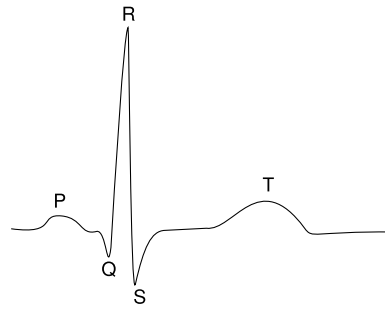


Abbildung 2.1: Darstellung des Elektrokardiogramms mit Nomenklatur

Tabelle 2.1: Abschnitte des Elektrokardiogramms

Segmente des EKG	Repräsentation
P-Welle	Erregungsausbreitung in den Vorhöfen
PQ-Strecke	Vollständige Erregung der Vorhöfe
PQ-Dauer	Überleitungszeit Vorhöfe - Kammer
QRS-Komplex	Erregungsausbreitung in der Kammer
ST-Strecke	Vollständige Erregung der Kammer
T-Welle	Erregungsrückbildung in der Kammer
QT-Dauer	Erregungsdauer der Kammermuskulatur

auf Compliance und Resistance wird die Blutdruckkurvenmorphologie moduliert [30]. Insbesondere am Finger, dem für die durchgeführte klinische Studie relevanten Messort, zeichnet sich der Kurvenverlauf, verglichen mit dem Verlauf am Oberarm, durch eine Überhöhung des systolischen Gipfels und einer Verstärkung des steilsten Anstiegs aus, welcher im Mittel 40 Prozent höher ist [31]. Der mittlere Druckabfall zwischen Arteria brachialis und der Arteria radialis beträgt bereits etwa 6 mmHg [32].

2.2 Regulationsmechanismen des kardiovaskulären Systems

Um das Herzzeitvolumen und den Perfusionsdruck zu stabilisieren, beziehungsweise den körperlichen Erfordernissen, wie beispielsweise bei einer Schwangerschaft, anzupassen, existieren verschiedene autonome Regulationsmechanismen.

Die kurzfristige kardiovaskuläre Regulation wird durch die Medulla oblongata (verlängertes Rückenmark), dem Atmungs- und Herz-Kreislauf-Zentrum des zentralen Nervensystems, gewährleistet [26]. Die Einflussnahme geschieht über efferente Nervenbahnen durch das Wechselspiel vom sympathischen und parasympathischen System. Die sympatho-vagale Balance ist ein wichtiger Parameter des vegetativen

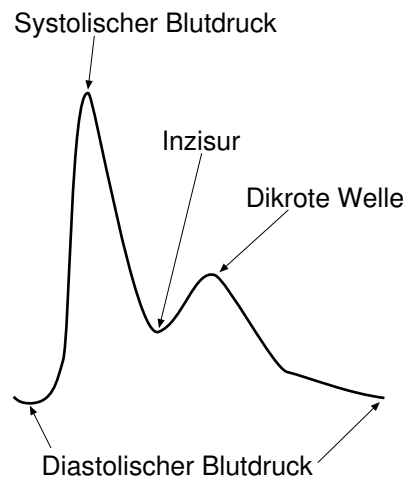


Abbildung 2.2: Charakteristischer Verlauf des arteriellen Blutdrucks innerhalb eines Herzzyklus

Tonus und von besonderem klinischen Interesse [13, 14, 15, 13, 16, 17]. Zu den Markern des vegetativen Tonus gehört die sympathische Nervenaktivität, welche invasiv über die sympathische muskuläre Aktivität gemessen werden kann [33], und die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität, die auch nichtinvasiv erfassbar ist [12, 34].

Durch sympathische und parasympathische Herznerven kann auf den Herzrhythmus eingewirkt werden. Es kann auf die Herzfrequenz (chronotrop), auf die atrio-ventrikuläre Erregungsüberleitung (dromotrop) und auf die Kontraktionskraft (inotrop) eingewirkt werden [26].

Der Sympathikus hat allgemein einen fördernden Effekt und wirkt auf alle Herzabschnitte. Mittels Noradrenalin und Adrenalin, welches durch die nervale sympathische Aktivierung des Nebennierenmarks ausgeschüttet wird, werden β_1 -Rezeptoren an Herz und Gefäßsystem stimuliert und die Herzfrequenz sowie die Kontraktilität erhöht [26]. Gleichzeitig wird durch die vom Sympathikus vermittelte Hormonausschüttung eine Vasokonstriktion (Gefäßverengung) erreicht [26]. Der Parasympathikus hat allgemein einen hemmenden Effekt und wirkt insbesondere in der Vorhofregion des Herzes. Durch Azetylcholin kann die Herztätigkeit gehemmt, d. h. die Kontraktilität und die Herzfrequenz reduziert werden. Entscheidend für die Herzfrequenz ist der über den Parasympathikus vermittelte vagale Tonus. Der Sympathikus hat einen geringen Einfluss auf die Herzfrequenz [7].

Die Blutdruckmessung erfolgt über afferente Nervenbahnen mittels Barorezeptoren. Im Aortenbogen und Karotissinus befinden sich hierfür Druckrezeptoren, welche die mittlere Intensität aber auch die Druckänderungsgeschwindigkeit (Proportional-Differential-Rezeptoren) registrieren und eine Beurteilung der Druckschwankungen und der Herzfrequenz ermöglichen. Des weiteren sind Che-

morezeptoren zur CO_2 -Partialdruckmessung vorhanden [26].

Neben der Medulla oblongata hat auch der ihr übergeordnete Hypothalamus (Hirnanhangdrüse) Einfluss auf die Blutdruckregulation und synthetisiert Adiuretin (ADH), welches eine vasokonstriktive und die Diurese (Harnbildung) hemmende Wirkung hat. Über Dehnungsrezeptoren, welche die Herzfüllung und das venöse Blutvolumen registrieren, werden Herzentlastungsreflexe, wie Harnausscheidung und Dilatation des Myokards ermöglicht. Bei einer Zunahme des Blutvolumens wird die ADH-Freisetzung reduziert und die renale Flüssigkeitsausscheidung erhöht. Bei einer verstärkten Vorhofdehnung wird aus den Kardiomyozyten Atriopeptin freigesetzt, welches die Aldosteron-Freisetzung hemmt und zu einer erhöhten Diurese führt. Entscheidend für die Blutvolumenregulation ist das Renin-Angiotensin-(Aldosteron)-System der Niere. Über eine transkapillare Flüssigkeitsverschiebung kann die Diurese und damit indirekt der Blutdruck reguliert werden. In der Niere wird bei Druckabfall und Minderdurchblutung Renin gebildet, welches die Angiotensin II-Synthese bedingt und somit auch vasokonstriktiv wirkt. Von der Nebennierenrinde wird außerdem verstärkt Aldosteron ausgeschüttet, durch dessen diuresehemmende Wirkung das Blutvolumen erhöht wird und folglich der Blutdruck wieder ansteigt [26].

Des weiteren wird der Blutdruck auch durch zerebrale und kortikale Einflüsse, wie beispielsweise unter Stressbedingungen, beeinflusst [26].

2.3 Das kardiovaskuläre System in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft stellt sich der mütterliche Organismus auf die Ansprüche ein, die das Wachstum und die Ernährung des Kindes vor, während und nach der Geburt an den Körper stellen. Die Anpassungsvorgänge werden im Wesentlichen durch Hormone der fetoplazentaren Einheit ausgelöst [18].

Im Verlauf der Schwangerschaft nimmt das maternale Gewicht um ca. 11 kg zu. Damit verbunden vermehrt sich das Körperwasser um 6-7l. Das intrazelluläre Flüssigkeitsvolumen bleibt hierbei konstant. Das intravaskuläre Volumen, welches sich um bis zu 35 Prozent vergrößert und zwischen der 32.-36. Schwangerschaftswoche sein Maximum erreicht, stellt besondere Anforderungen an die Herz-Kreislauf-Regulation. Einhergehend mit der Volumenvergrößerung nimmt das Herzzeitvolumen zu und erreicht während der 32. Schwangerschaftswoche sein Maximum von 5l/min pro m^2 Körperoberfläche. Teilweise wird dies durch einen Herzfrequenzanstieg von etwa 20 Schlägen pro Minute erreicht. Parallel dazu nimmt der periphere Gefäßwiderstand ab, steigt aber nach der 32. Schwangerschaftswoche wieder an [35]. Diese Änderung wird durch das Renin-Angiotensin-System ausgelöst [2]. Das zirkulierende Renin und dessen Substrat Angiotensinogen ist in der Schwangerschaft erhöht, da die Plazenta direkt Prorenin synthetisiert. Aufgrund des damit verbundenen hohen Angiotensin II-Spiegels werden vermutlich die für

dieses Hormon sensitiven AT_1 -Rezeptoren in Gefäßen, Nieren und Plazenta herunter reguliert und über AT_2 -Rezeptoren vasodilatatorische Substanzen induziert. Schwangere sind dadurch resistent gegenüber vasokonstriktiven Effekten von Angiotensin II [2].

Der arterielle Blutdruck ändert sich in der Schwangerschaft meist nicht wesentlich. Der systolische Blutdruck bleibt konstant, während der diastolische Blutdruck während der 1. Schwangerschaftshälfte abfällt und in der 2. Schwangerschaftshälfte um ca. 10 mmHg gegenüber Nichtschwangeren ansteigt [18].

In der Niere kommt es durch eine Hypertrophie der Nephronen und einer Zunahme des tubulointerstitiellen Volumens zu einer Größenzunahme der Niere um etwa 1 cm. Durch das Ansteigen des intravaskulären Volumens und des Herzzeitvolumens nimmt die Nierendurchblutung und das glomeruläre Filtrationsvolumen zu [18]. Auch diese Veränderungen erreichen in der 32. Schwangerschaftswoche ihren Maximalwert und nehmen danach wieder ab. Mit der erhöhten Filtration steigt auch die gefilterte Glukosemenge und es kommt zu einer physiologischen Glukosurie. Am Ende des 1. Schwangerschaftstrimesters kommt es zu einer physiologischen Dilatation der ableitenden Harnwege, wodurch das Eindringen von Keimen begünstigt wird. Serumkreatinin- und Harnsäurekonzentration sind während der Schwangerschaft reduziert [18].

Des weiteren wird durch die Ausschüttung von Progesteron, einem Hormon der fetoplazentaren Einheit, die Medulla oblongata stimuliert. Während die Atemfrequenz nahezu gleich bleibt, steigt das Atemvolumen und damit das Atemminutenvolumen um bis zu 40 Prozent an. Die Vitalkapazität, Totalkapazität und inbzw. expiratorisches Reservevolumen sind bei Schwangeren erniedrigt [18]. Durch die Hyperventilation kommt es zu einem erniedrigten P_{CO_2} und einer leichten Alkalose. Schwangere leiden häufig an Dyspnoe [2].

3 Hypertension in der Schwangerschaft

3.1 Klassifizierung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Es können in der Schwangerschaft verschiedene Formen von Hypertonie auftreten, jedoch alle vorwiegend in der 2. Schwangerschaftshälfte. Folgende klinisch-symptomatische Einteilung wird vorgeschlagen [18]:

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie Eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie liegt vor, wenn der diastolische Blutdruck über 90 mmHg liegt, aber keine Proteinurie vorhanden ist und keine vorige Hypertension vorhanden war. Als Proteinurie wird eine erhöhte Eiweißausscheidung im Harn bezeichnet. Bei Nichtschwangeren sind nur geringe Eiweißspuren im Harn vorhanden. Durch die erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren während der Schwangerschaft ist die Eiweißausscheidung jedoch physiologisch erhöht. Die Gestations-Proteinurie ist definiert als Proteinurie von mehr als 0,5 g/l im 24 Std.-Urin.

Präeklampsie Die Präeklampsie ist definiert als eine Kombination von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bei gleichzeitig auftretender Proteinurie.

Eklampsie Kommen zu den oben genannten Symptomen der Präeklampsie eklamptische Anfälle hinzu, d. h. tonisch-klonische Krämpfe in tiefer Bewusstlosigkeit, welche durch Spasmen der Hirngefäße ausgelöst werden, entspricht dies dem Krankheitsbild der Eklampsie. Vorboten sind starke Kopfschmerzen, Augensymptome, Hyperreflexie und Magensymptome [18].

HELLP-Syndrom Das HELLP-Syndrom (Hämolyse, elevated liver enzymes, low platelet counts) wird als eigenes Krankheitsbild oder als eine Symptomenkombination bei Präeklampsie diskutiert [2], [18]. Es ist durch Hämolyse, erhöhte Leberenzymwerte und Thrombozytopenie charakterisiert und handelt sich um eine schwerwiegende Verlaufsform, welche unabhängig vom Schweregrad der Präeklampsie auftritt.

Pfropfhypertonie und Pfropfpräeklampsie Treten bei Patientinnen mit chronischer Hypertonie eine zusätzliche Hypertension beziehungsweise Präeklampsie-

symptome auf, so werden diese als Pfropfhypertonie beziehungsweise Pfropfpräeklampsie klassifiziert.

3.2 Pathogenese der Präeklampsie

Die Pathogenese der Präeklampsie ist komplex. Trotz intensiver Forschung ist die genaue Ätiologie unbekannt. Die zurzeit gängige Vorstellung beinhaltet, dass es zu einer abnormalen Implantation des Throphoblasten mit insuffizienter Spiralarterienausbildung kommt, was zu einer endothelialen Dysfunktion und einer inadäquaten Perfusion der Plazenta führt [36, 3, 37]. Verbunden damit ist das vermindert exprimierte HLA-G-Protein (Human Leukocyte Antigen G), welches vermutlich die mütterliche Immuntoleranz gegenüber der fetoplazentaren Einheit induziert, und bei Präeklampsie eine Immunantwort auslöst [38]. Des Weiteren werden bei Präeklampsie vermindert Integrine exprimiert, welche als Rezeptoren für Matrixproteine fungieren, und Proteasen wie Matrixmetalloproteinasen [2]. Vermutlich ist zusätzlich das Zytokin- und Prostaglandinspektrum der Plazenta verändert [2]. Die Störung der Spiralarterienbildung ist die Ursache der uteroplazentaren Perfusionsstörung, die sich mit zunehmendem Bedarf des Feten verschlechtert und zur Wachstumsretardierung führt. Zusätzlich ist die uteroplazentare Perfusion durch Vasokonstriktoren gefährdet, da die Schwangeren mit Präeklampsie ihre kontraktionsfähige muskuläre Wand behalten [2]. Durch den Endothelschaden [39] werden weniger Vasodilatoren synthetisiert. Gleichzeitig werden gesteigert vasokonstriktive Substanzen gebildet [37, 38]. Durch das gestörte Gleichgewicht zwischen Vasokonstriktoren und -dilatoren kommt es zusätzlich zu Mikrotromben. Die Vasokonstriktion der Niere führt zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate. Die Filtrationsbarriere wird gestört und dadurch eine Proteinurie ausgelöst. Die schwangerschaftsspezifischen Mechanismen des Renin-Angiotensin-Systems sind bei Präeklampsie fundamental gestört [2]. Obwohl das im Kreislauf zirkulierende Angiotensin II reduziert ist, kommt es zu einer Hyperreaktion, da die AT_1 -Rezeptoren-Expression erhöht ist. Es wurde bei Präeklampsie außerdem ein Antikörper nachgewiesen, der sich an die AT_1 -Rezeptoren bindet und diese aktiviert [2, 40]. Des Weiteren ist das Blutvolumen bei Präeklampsie reduziert, was offenbar mit der erhöhten Vasokonstriktion zusammenhängt [41].

3.3 Behandlung der Hypertension in der Schwangerschaft

Bei der Behandlung der hypertensiven Erkrankungen steht das Wohl der Mutter im Vordergrund. Die kausale Therapie der Präeklampsie ist die Beendigung der Schwangerschaft. Allein das Entfernen der Plazenta führt zu einer Heilung [4]. Tritt sie vor der 33. Schwangerschaftswoche auf, d. h. vor der Lungenreife des Feten, erfolgt eine stationäre Einweisung, wodurch die Schwangerschaft durch eine

adäquate Betreuung oft verlängert werden kann, beziehungsweise durch die Gabe von Glukokortikoiden der Surfactant-Faktor zur Lungenreifung des Feten frühzeitig ausgelöst werden kann [2]. Die medikamentöse Behandlung der Mutter umfasst im wesentlichen Antihypertensiva und Antikonvulsiva. Beim Einsatz von Antihypertensiva wird bei leichten Hypertensionen zur Zurückhaltung geraten, da durch die Blutdrucksenkung die utero-plazentare Perfusion beeinträchtigt wird [42]. Als Substanzen kommen α -Methyl-Dopa, Hydralazine und Diazoxide in Frage [4]. Diese Stoffe wirken aufgrund einer gefäßdilatierenden Wirkung blutdrucksenkend. Antikonvulsiva stehen heute im Zentrum der Behandlung [18]. Durch Magnesiumsulfat wird eine leichte Blutdrucksenkung und eine Sedierung der Patientin erreicht. Das Risiko eines eklamptischen Anfalls wird hierdurch halbiert [43]. Zusätzlich wird mittels Acetylsalicylsäure die Gefäßregulation positiv beeinflusst [44]. Neben der medikamentösen Behandlung kann durch eine eiweißreiche Ernährung sowie durch Bettruhe der Krankheitsverlauf wesentlich abgemildert werden. [18].

3.4 Früherkennung der Präeklampsie

Im Rahmen der Schwangerenbetreuung werden routinemäßig verschiedene Untersuchungen durchgeführt, welche zur Beurteilung des maternalen und fetalen Zustandes dienen und eine Risikostratifizierung erlauben sollen [18]. Bei jeder Schwangerenuntersuchung werden neben den geburtshilflichen Untersuchungen (Becken, Beckenmuskulatur, Vagina, Haut, Kindslage, Gewichtszunahme, Leibesumfang, Bauchform und das Abhören der fetalen Herztöne) folgende Tests durchgeführt:

- Bestimmung des arteriellen systolischen und diastolischen Blutdrucks
- Untersuchung des Mittelstrahlurins auf Eiweiß, Zucker, Urinsediment; gegebenenfalls eine bakteriologische Untersuchung
- Gewichtskontrolle
- Untersuchung auf Ödeme

Bei der ersten Untersuchung werden zusätzlich serologische Untersuchungen zur Feststellung der Blutgruppe, des Rhesusfaktors sowie regulärer und irregulärer Antikörper durchgeführt. Als Risikoschwangere gelten Schwangere mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren (Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für perinatale Medizin*):

1. Hypertensive Erkrankung
2. Übertragung (Geburtsterminüberschreitung, d. h. Geburt nach dem 291. Schwangerschaftstag)
3. Morbus haemolyticus fetalis (immunologisch bedingte Hämolyseerkrankung)
4. Diabetes mellitus
5. drohende oder im Gang befindliche Frühgeburt

*<http://www.frauenklinik.med.tu-muenchen.de/dgpm/>

6. anamnestische Hinweise
7. späte Erst- (ab 30 Jahre) oder Mehrgebärende (ab 40 Jahre); junge Erstgebärende (unter 20 Jahre)
8. Organerkrankungen
9. schwere Schwangerschaftsanämie
10. Lageanomalien des Feten
11. Adipositas, d. h. Übergewicht von mehr als 15 kg
12. Infektionskrankheiten (Syphilis, Tuberkulose u.a.)
13. Missverhältnis zwischen Größenzunahme des Uterus und der Schwangerschaftsdauer
14. Blutungen

In Deutschland liegt die Rate von Risikoschwangeren bei etwa 30 Prozent [18]. Wird ein erhöhtes Risiko festgestellt, kann mit verschiedenen Diagnoseverfahren der Schwangerschaftsverlauf, insbesondere die Entwicklung des Feten, gezielt überwacht werden:

- Methoden zur Überwachung der respiratorischen Plazentafunktion (Kardiotokographie, Amnioskopie, Blutflussmessung)
- Methoden zur Überwachung der nutritorischen Plazentafunktion (Ultraschalldiagnostik, Hormonbestimmungen, Blutflussmessung)
- Methoden zur Bestimmung der Lungenreife des Feten
- Amniozentese

Die bei der Routineuntersuchung regelmäßig durchgeführte Kontrolle des arteriellen Blutdrucks erlaubt hierbei ein zeitiges Erkennen der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, jedoch nicht der Präeklampsie [45]. Ebenso sind Labortests wie Harnsäure- und Hämatokritwertbestimmung keine geeigneten Prädiktoren [46]. Das Auftreten einer zeitigen Mikroalbuminurie steht hingegen in einem gewissen Zusammenhang mit einer späteren Entwicklung von Präeklampsie. In einer Studie wurde eine Sensitivität des Parameters von 88,9 Prozent und eine Spezifität von 67,9 Prozent gemessen [47].

Des weiteren wurde ein Provokationstest (Roll-over Test) vorgeschlagen, der zwischen der 28.-32. Schwangerschaftswoche, d. h. recht spät, durchgeführt wird [48]. Der Ansatz besteht darin, die Blutdruckänderung bei einer Lageänderung der Schwangeren zu messen und wird als Ansprechbarkeit des Gefäßsystems auf Angiotensin II interpretiert.

Das derzeit wichtigste Verfahren zur Präeklampsie-Früherkennung ist jedoch die utero-plazentare Blutflussmessung in den beiden Uterinartieren [4]. Es wird der sogenannte Pulsatility-Index, welcher die Oszillationen der Blutflusswellenform misst, bestimmt. Ist die utero-plazentare Perfusion gestört, äußert sich dies in einem Notching der Blutflusskurve. Die Sensitivität der Methodik liegt allerdings nur bei 20 Prozent, während eine Spezifität von etwa 100 Prozent erreicht wird [1].

Insgesamt gesehen sind die Früherkennungsmöglichkeiten von Präeklampsie somit

eher als begrenzt zu bewerten und erfordern neue Herangehensweisen und Methoden für eine deutlich verbesserte Risikostratifizierung [49].

4 Variabilitätsanalyse kardiovaskulärer Zeitreihen

4.1 Physiologischer Hintergrund der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität

Die Fluktuationen von Herzfrequenz und Blutdruck reflektieren zu einem gewissen Teil autonome Regulationsprozesse, deren Analyse einen Einblick in die darunter liegenden Systeme erlaubt [50]. Sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck sind von mehreren dominanten Rhythmen geprägt [51].

Im Zusammenhang mit der Atmung treten in Herzfrequenz und Blutdruck hochfrequente (HF) Oszillationen auf, welche zu den seit langem bekannten Phänomenen der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) der Herzfrequenz [21], beziehungsweise den Wellen zweiter Ordnung im Blutdruck führen [28]. Es wurden hierbei drei verschiedene Wechselwirkungsmechanismen diskutiert [52]: a) eine zentrale Kopplung zwischen den Atemmotorneuronen und der Herzfrequenz, b) eine indirekte Kopplung durch die mit der Atmung verbundenen Blutdruckschwankungen mittels des Baroreflex und c) eine Herzfrequenzmodulation durch Lungendehnungsrezeptoren. Aufgrund von verschiedenen Untersuchungen (Sinoaorthale Denervierung, etc.) geht man heute davon aus, dass die RSA unter normalen Bedingungen im Wesentlichen durch den Baroreflex hervorgerufen wird [22, 53]. Die atmungsbedingten Schwankungen stimulieren die Feuerrate der Druckrezeptoren in Aortenbogen und Karotissinus und lösen den Baroreflex und damit eine Herzfrequenzadaption aus. Bei einer langsamen oder tiefen Atmung ist der Effekt stärker ausgeprägt als bei einer schnellen oder flachen Atmung [21]. Des weiteren ist die RSA alters- und geschlechtsabhängig [52]. Da bei einer parasympathischen Blockade die RSA nahezu verschwindet, gilt die Leistung der Herzfrequenzvariabilität im HF-Band als Ausdruck der vagalen Aktivität [12].

Neben den HF-Schwankungen sind der Blutdruckkurve niederfrequente (LF) Oszillationen, sogenannte Mayerwellen beziehungsweise Blutdruckwellen dritter Ordnung, überlagert, die durch die Vasomotorik des arteriellen Gefäßsystems (arterieller Effekt des Baroreflex) generiert werden [28]. Durch die sympathisch bedingte Ausschüttung von vasokonstriktiven Hormonen kommt es zu Blutdruckschwankungen mit einer Periodendauer von 10-20 Sekunden [50]. Aufgrund der baroreflexbedingten Kopplung von Herzfrequenz und Blutdruck, beziehungsweise durch die gleichzeitig mit der humoral ausgelösten Vasomotorik beeinflusste Herzaktivität (Adrenalin wirkt auf Herz und Gefäßsystem), sind die LF-Schwankungen auch im Spektrum der Herzfrequenzzeitreihe sichtbar [51]. Im Gegensatz zur HF-Leistung, wird die LF-Leistung sowohl sympathischen als auch parasympathischen

Einflüssen zugeordnet [54].

Neben den LF- und HF-Schwankungen sind sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck durch sehr niederfrequente Rhythmen geprägt (VLF- very low frequency; ULF - ultra low frequency). Die Schwankungen im VLF-Bereich sind vermutlich auf Thermoregulationsprozesse, auf das Renin-Angiotensin-System und auf endogene Katecholamine zurückzuführen [55]. Im ULF-Bereich der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität werden unter anderem zirkadiane Rhythmen erfasst, welche den Einfluss des Tagesrhythmus auf die autonome Regulation widerspiegeln [56].

4.2 Etablierte und erweiterte Verfahren der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilitätsanalyse

4.2.1 Zeitbereich

Zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität wurden während der letzten 20 Jahre eine Vielzahl von Parametern entwickelt. Eine Reihe von diesen Parametern wurde durch die „Task Force of the European Society of Pacing and Electrophysiology“ als Standard vorgeschlagen [12]. Die Standardparameter im Zeitbereich basieren auf statistischen und geometrischen Verfahren und lassen sich ebenso für die Analyse der Blutdruckvariabilität verwenden. Die vorgeschlagen Parameter sind:

meanNN Mittelwert aller NN-Intervalle; in ms bzw. mmHg

sdNN Standardabweichung aller NN-Intervalle; in ms bzw. mmHg

sdaNN5 Standardabweichung aller über 5 Minuten gemittelten NN-Intervalle; in ms bzw. mmHg

rmssd Quadratwurzel der Summe der quadrierten NN-Intervalldifferenzen; in ms bzw. mmHg

pNN50 Prozentzahl der NN-Intervalldifferenzen größer 50 ms in ms

HRV triangular Anzahl aller NN-Intervalle dividiert durch die Höhe des Histogramms aller NN-Intervalle bei einem bin-Abstand von 1/128 s.

Es wird empfohlen, *meanNN*, *sdNN* und *HRV triangular* zu berechnen, um einen Gesamtüberblick über die Herzfrequenzvariabilität (Blutdruckvariabilität) zu bekommen. Der Parameter *sdaNN5* gibt Auskunft über die Langzeit-Variabilität und ist vor allem bei 24h-Auswertungen anzuwenden. Der Parameter *rmssd* beurteilt die Schlag-zu-Schlag-Differenzen und gibt somit Auskunft über die Kurzzeit-Variabilität. Zwischen *pNN50* und *rmssd* liegt ein starker statistischer Zusammenhang vor. Aufgrund besserer statistischer Eigenschaften ist *rmssd* zu bevorzugen. Abbildung 4.1 zeigt an einem Beispiel eine 30-minütige Herzfrequenzzeitreihe sowie dessen Histogramm.

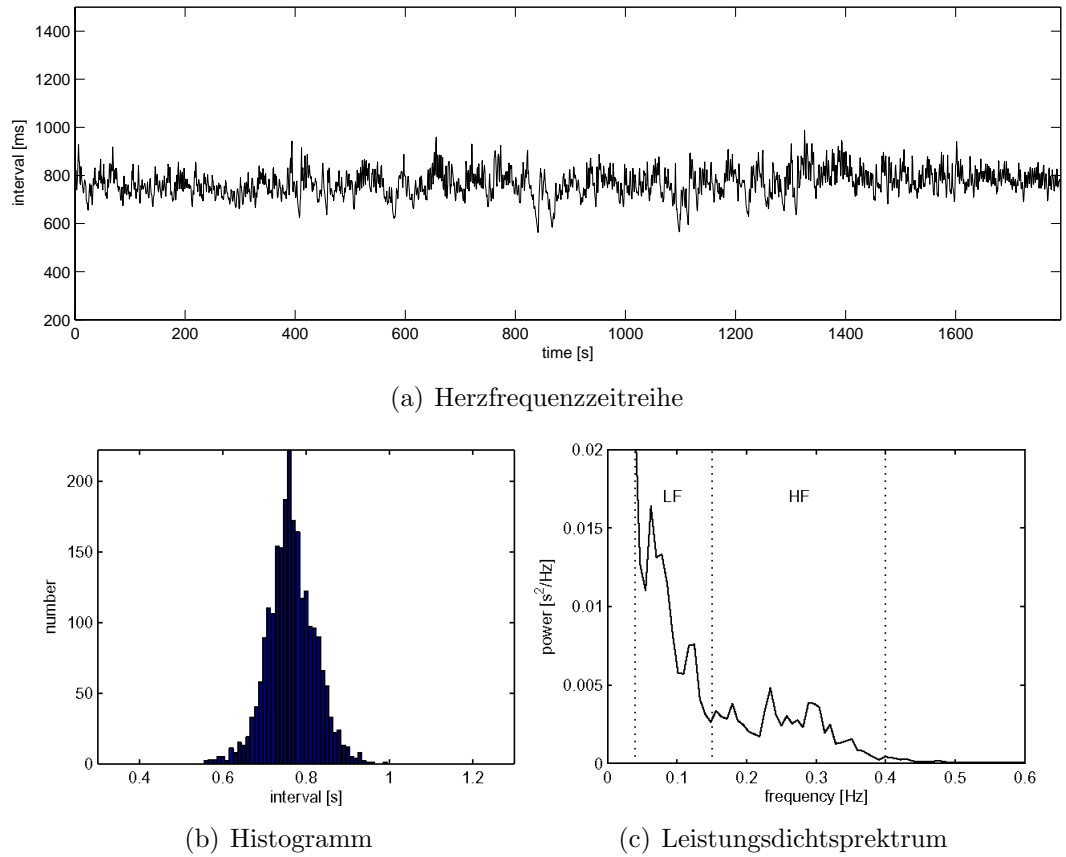


Abbildung 4.1: Tachogramm, Histogramm und Leistungsdichtespektrum einer 30-minütigen Herzfrequenzzeitreihe eines Gesunden

4.2.2 Frequenzbereich

Aufgrund der seit langem bekannten LF- und HF-Schwankungen wurden schon sehr früh Spektralanalysen von Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen durchgeführt [57, 51]. Voraussetzung für eine Spektralanalyse ist die Stationarität des zu transformierenden Signals. Stationarität ist gegeben, wenn die statistischen Eigenschaften des Signals unabhängig von der Zeit sind. Um eine Quasistationarität (schwache Stationarität) der Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen zu gewährleisten, d. h. zeitinvariante Erwartungswerte und Autokorrelationsfunktionen, werden häufig Kurzzeitmessungen (5 min) unter Ruhebedingungen durchgeführt. Anhand dieser Messreihen können Abschätzungen der LF- und der HF-Leistung durchgeführt werden. Leistungen in den niederen Frequenzbändern (VLF und ULF) sind aufgrund der kurzen Messdauer nicht sinnvoll. Liegen längere Messreihen vor, so lassen sich entsprechend auch die VLF und ULF-Komponenten bewerten. Da Langzeitmessungen in der Regel nicht unter Ruhebedingungen durchgeführt werden, gewinnt hier das Problem der Nichtstationarität an Bedeutung.

Es ist beispielsweise davon auszugehen, dass die LF- und HF-Modulationen der Herzfrequenz innerhalb von 24 Stunden stark variieren. Es wird daher empfohlen, aus der gesamten 24h-Messreihe die ULF- und VLF- Leistungen zu bewerten, und die LF- beziehungsweise HF-Leistungen nur innerhalb quasistationärer Phasen zu analysieren.

Folgende Frequenzbereichsparameter werden durch die Task Force vorgeschlagen:

P Gesamtleistung der Zeitreihe; in ms^2 bzw. $mmHg^2$

ULV Leistung im Frequenzband 0-0,003 Hz; in ms^2 bzw. $mmHg^2$

VLF Leistung im Frequenzband 0,003-0,04 Hz; in ms^2 bzw. $mmHg^2$

LF Leistung im Frequenzband 0,04-0,15 Hz; in ms^2 bzw. $mmHg^2$

HF Leistung im Frequenzband 0,15-0,4 Hz; in ms^2 bzw. $mmHg^2$

LF/HF Verhältnis aus LF- und HF-Leistung

LFn Verhältnis aus LF-Leistung und HF+LF-Leistung

Neben diesen Parametern existieren auf die Gesamtleistung normierte Versionen der Parameter ($UVLF/P$, VLF/P , LF/P , HF/P).

Die Überführung der Zeitreihen in den Frequenzbereich erfolgt mittels Periodogrammen oder mittels autoregressiven Modellen. Die Eignung beider Methoden wurde in verschiedenen Studien untersucht [58]. Autoregressive Modelle sind insbesondere bei extrem kurzen Zeitreihen zur Schätzung der spektralen Leistungsdichte vorteilhaft. Problematisch ist hier die Bestimmung einer geeigneten Modellordnung.

Voraussetzung für die Spektralanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck mit der Frequenzeinheit Hz ist eine äquidistante Zeitbasis der Schlag-zu-Schlag gemessenen Werte. Es wird hierfür eine lineare Interpolation vorgeschlagen. Alternativ kann die Spektralanalyse auch auf die Herzfrequenz bezogen mit der Einheit 1/BBI erfolgen. Diese Darstellung ist jedoch unüblich.

Um gezielt transiente Phasen in der Herzfrequenzvariabilität beziehungsweise Blutdruckvariabilität zu analysieren, wurden verschiedene zeitvariante Spektralanalysen vorgeschlagen, wie z.B. Wavelet-Analyse, Short-time Fourieranalyse und adaptive autoregressive Modelle [59, 60, 61]. Zeitvariante Analysen sind insbesondere bei Zustandsänderungen des Systems, wie z.B. beim Auftreten von ventrikulären Tachykardien interessant.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Fast Fourier Transformation mit einem Blackman-Harris-Window angewendet. Die Interpolation betrug 250 ms. Abbildung 4.1 zeigt das Leistungsdichtespektrum einer 30 minütigen Herzfrequenzzeitreihe einer gesunden Nichtschwangeren.

4.2.3 Nichtlineare Dynamik

Um die Komplexität der Herz-Kreislauf-Regulation erfassen zu können, ist der Einsatz von nichtlinearen Signalanalyseverfahren hilfreich [25, 24, 62, 63, 64]. Hierzu wurden in den letzten Jahren verstärkt Verfahren aus dem Bereich der Nichtlinearen Dynamik beziehungsweise des deterministischen Chaos eingesetzt. An dieser Stelle soll ein kurzer Überblick über einige wesentliche Ansätze gegeben werden.

Korrelationsdimension und maximaler Lyapunov-Exponent Im Gegensatz zu den linearen Verfahren, bei denen die Analyse im Zeit- und Frequenzbereich erfolgt, basieren viele Verfahren des deterministischen Chaos auf multidimensionalen Phasenraum-Darstellungen, mit deren Hilfe die Strukturen von komplexen Systemen aufgezeigt werden können, die im Zeit- beziehungsweise Frequenzbereich nicht sichtbar werden [65]. Obwohl komplexe Systeme unter Umständen durch verschiedene Variablen beeinflusst werden, wurde von Takens ein Theorem aufgestellt und bewiesen, welches besagt, dass sich im Prinzip aus der genauen Kenntnis einer einzelnen der beschreibenden Variablen Informationen über das gesamte System gewinnen lassen [66]. Deterministische dissipative Systeme beschreiben im Phasenraum Bahnen (Trajektorien). Die Trajektorien solcher dynamischen Systeme, zu denen auch natürliche Systeme gezählt werden, laufen auf einen Attraktor zu und bleiben auf ihm. Im Falle einer chaotischen Dynamik entstehen seltsame Attraktoren, sogenannte fraktale Gebilde im Phasenraum, die sehr komplizierte aber zugleich geordnet erscheinende geometrische Formen annehmen können. Rein stochastische Signale beschreiben im Phasenraum diffuse Punktwolken. Ein klassisches Beispiel für ein nichtlineares System mit chaotischer Dynamik ist das Rössler-System, welches auf einem seltsamen Attraktor verläuft (siehe Abbildung 4.2).

Die wichtigste Phasenraum-Rekonstruktion von Attraktoren ist die Delay-Methode, bei der aus zeitlich verzögerten Messwerten x_n , Vektoren s_n in einem Einbettungsraum realisiert werden:

$$s_n = (x_{n-(m-1)\tau}, x_{n-(m-2)\tau}, \dots, x_n) \quad (4.1)$$

Entscheidend für eine exakte Einbettung des Systems ist die Wahl der Einbettungsdimension m und des Delays τ . Grundsätzlich gilt: ist τ sehr klein, dann sind die s_n stark korreliert, ist τ sehr groß, so sind s_n nahezu unkorreliert. Für die Bestimmung eines geeigneten Delays τ lassen sich die Autokorrelations- bzw. die Autotransinformationsfunktion des Messwertvektors \mathbf{X} heranziehen. Wird hier ein Minimum unterschritten, so kann die entsprechende Verschiebung τ grundsätzlich als geeignetes Delay betrachtet werden [65].

Ein Ansatz zur Bestimmung der Einbettungsdimension m ist die Methode der **False Nearest Neighbors**. Das Prinzip des Verfahrens besteht darin zu messen, ob im Phasenraum dicht beieinander liegende Punkte sich in ihrer Evolution

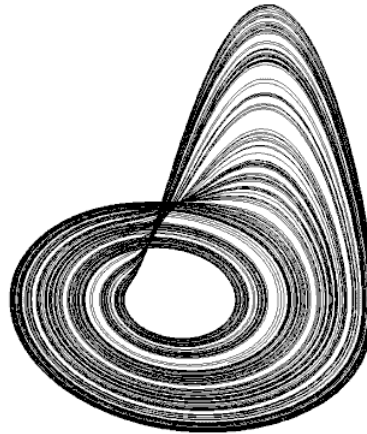


Abbildung 4.2: *Beispiel für ein nichtlineares System mit seltsamen Attraktor: Rössler-System. Dreidimensionale Phasenraum-Darstellung.*

stark voneinander entfernen. Wird hierbei ein gewisser Schwellwert überschritten, so ist davon auszugehen, dass beide Punkte im realen Attraktor nicht benachbart sind und nur durch eine zu geringe Wahl der Einbettungsdimension fälschlich nebeneinander projiziert wurden. Tritt ein solcher Fall auf, wird iterativ die Einbettungsdimension um eins erhöht, das System neu rekonstruiert und der Test wiederholt.

Eine wichtige Größe, mit der man Attraktoren beschreiben kann, ist die Korrelationsdimension D . Sie beschreibt die räumliche Korrelation von Punkten eines Attraktors.

$$D = \lim_{r \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{d \ln C(r, n)}{d \log r} \quad (4.2)$$

$C(r, n)$ ist hierbei das so genannte Korrelationsintegral und beschreibt die Wahrscheinlichkeit dafür, dass zwei beliebige Punkte $s_n(i)$ und $s_n(j)$ einer bestimmten Bahn der Länge n auf dem Attraktor weniger als r voneinander entfernt sind. $C(r, n)$ kann als ein Maß dafür angesehen werden, wie dicht die Datenpunkte des Attraktors den Phasenraum belegen, in dem sie eingebettet sind.

Die Korrelationsdimension beschreibt also, wie sich die Wahrscheinlichkeit dafür, dass zwei zufällig gewählte Punkte auf dem Attraktor höchstens entfernt liegen (also sozusagen korreliert sind), ändert, wenn man den Abstand variiert. Für einen deterministisch-chaotischen Attraktor ist der Wert der Korrelationsdimension größer als Eins und gebrochen (fraktal), d. h. nicht ganzzahlig. In diesem Fall handelt es sich bei dem analysierten System um ein dissipatives System deterministisch-chaotischer Herkunft. Systeme mit regulärer Dynamik haben ganzzahlige Dimensionen. Bei einer stochastischen Dynamik geht die Dimension gegen unendlich. Neben der Korrelationsdimension gibt es eine Reihe weiterer Dimensionsbegriffe, wie etwa die Box-Dimension, die Hausdorff-Dimension oder die fraktale Dimension [65].

Eine weitere wichtige Größe zum Beschreiben von Attraktoren ist der maximale Lyapunov-Exponent. Chaos entsteht durch exponentielles Wachstum von infinitesimalen Perturbationen unter globalen Faltungsmechanismen. Der Lyapunov-Exponent misst die Stärke des Auseinanderlaufens von zwei Trajektorien, die initiiell infinitesimal dicht beieinander liegen und hängt von den Initialwerten ab. Gegeben sei ein Punkt $s_n(i)$ im Phasenraum und ein sehr dicht benachbart liegender Punkt $s_n(j)$, so dass die Distanz

$$\Delta(0) = |s_n(i) - s_n(j)| \quad (4.3)$$

als infinitesimal betrachtet werden kann. Dann folgt für die Evolution der Zeitreihe:

$$\Delta(t) = |s_m(i+t) - s_m(j+t)| \quad (4.4)$$

Im Mittelwert sollte sich $\Delta(t)$ nach folgender Gesetzmäßigkeit entwickeln:

$$\Delta(t) \cong \Delta(0)e^L \quad (4.5)$$

L entspricht dem Lyapunov-Exponenten. Für jede der m Einbettungsdimensionen lässt sich ein Lyapunov-Exponent L_m berechnen. Der maximale Lyapunov-Exponent gibt Auskunft über das Systemverhalten. Positive Werte des maximalen Lyapunov-Exponenten entsprechen einem Divergieren der Trajektorien (chaotische Systeme), Werte gleich Null dem Equilibrium und negative Werte dem Konvergieren zum Attraktor (stabiler Fixpunkt).

Die Bestimmung von Korrelationsdimension und Lyapunov-Exponenten findet in der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse breite Anwendung [67, 68, 64, 63, 69]. Jedoch ist die Nutzung dieser Verfahren für die Analyse der Herzfrequenz- bzw. Blutdruckvariabilität mit vielen Schwierigkeiten behaftet. Die Beschreibung beziehungsweise Rekonstruktion des Systems ist durch eine oft zu geringe Datenmenge, durch Rauschen und die nicht zu gewährleistende Niederdimensionalität des Systems schwierig [70, 71]. Das Problem des Rauschens lässt sich durch nichtlineare Filtertechniken reduzieren [72].

Aufgrund der beschriebenen Problematik fanden diese Verfahren in der durchgeführten Studie keine Anwendung.

Basierend auf den vorgestellten Grundkonzepten existieren auch einige pragmatische Ansätze, welche in der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse Anwendung finden. Als Modifikation der Korrelationsdimension wird approximierte Entropie [25] berechnet, als Modifikation der Lyapunov-Exponenten die finiten Wachstumsraten [73]. Gemeinsam ist beiden Methoden, dass die Wahl der Einbettungsdimension a-priori festgelegt wird. Obwohl sich auf diese Weise das System nicht unbedingt exakt rekonstruieren lässt, können so jedoch Eigenschaften der Zeitreihe extrahiert werden, die eine gewisse praktische Bedeutung haben [74]. In Abbildung 4.3 ist in einem Beispiel die Einbettung einer Herzfrequenzzeitreihe in einem zweidimensionalen Phasenraum dargestellt.

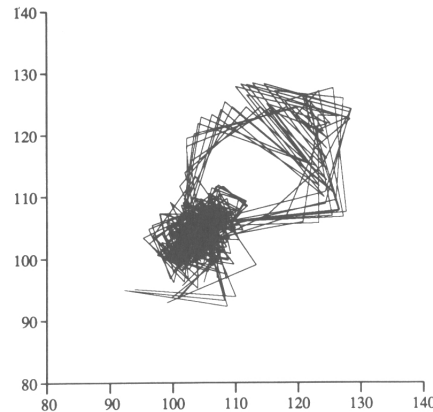


Abbildung 4.3: Beispiel einer in einem zweidimensionalen Phasenraum eingebetteten Herzfrequenzzeitreihe [Schläge/min] eines gesunden Probanden. Delay=1

Fraktale Skalierungsexponenten Der Begriff des Fraktals wurde von Mandelbrot geprägt [75]. Ihm fiel auf, dass die Längenangaben der Küste Großbritanniens stark variierten und vom Messmaßstab abhingen. Mit einem kleinen Messmaßstab nahm die Küstenlänge zu. Er folgerte, dass bei unendlich kleinem Maßstab die Küstenlänge unendlich werden müsste. Des weiteren fiel ihm auf, dass, unabhängig vom Maßstab, die Strukturen ähnlich waren (Selbstähnlichkeit) und nie in einer einfachen Linie endeten, sondern immer eine Teilfläche einschlossen. Er wies dieser Struktur dementsprechend eine Dimension zwischen 1 (Linie) und 2 (vollständige Fläche) zu und bezeichnete sie als Fraktal. Fraktale Systeme besitzen folglich keine ganzzahlige sondern eine gebrochene Dimension (fraktale Dimension). Neben der Selbstähnlichkeit und einer fraktalen Dimension sind eine hohe Komplexität sowie die Generierung durch Iteration charakteristische Eigenschaften von Fraktalen.

Fraktale Eigenschaften können auch in Zeitreihen gefunden werden. Unabhängig von der betrachteten Skala, d. h. bei beliebigem Aufzoomen, werden ähnliche Muster sichtbar. Es liegt eine sogenannte Skaleninvarianz vor. In Abhängigkeit von der Stärke des Aufzoomens, d. h. von der Größe des betrachteten Fensters wird gleichfalls eine Reskalierung der „Amplitude“ nötig. Als praktisches Maß für die „Amplitude“ der Zeitreihe wird hierbei das Root-Mean-Square berechnet. Trägt man die Fenstergröße und das entsprechende Root-Mean-Square doppelt-logarithmisch auf, so ergibt sich bei monofraktalen Systemen ein linearer Zusammenhang, dessen Anstieg als Hurst-Exponent H bezeichnet wird. Werte von $H > 0,5$ deuten auf eine Langzeitkorrelation hin, Werte von $H < 0,5$ werden als Antikorrelation gedeutet. $H = 0,5$ entspricht dem Wert von weißem Rauschen [76].

Mit der **Detrended Fluctuation Analysis** wurde von Peng et al. ein Verfahren zur Analyse fraktaler Eigenschaften in nichtstationären Zeitreihen vorgeschlagen [77]. Die Messwerte werden hierzu kummulativ integriert und anschließend wird innerhalb von Boxen der Trend mittels einer linearen Regressionsfunktion elimi-

niert. Aus dem trendbereinigten Signal wird das Root-Mean-Square berechnet. Die Boxgröße wird dann, wie oben beschrieben, doppelt-logarithmisch zum Root-Mean-Square aufgetragen. Ergibt sich ein linearer Zusammenhang, so wird aus dem Anstieg einer entsprechenden Regressionsfunktion der Skalierungsexponent bestimmt. Im Falle der Herzfrequenzvariabilität ist der Verlauf durch einen charakteristischen Knick gekennzeichnet. Der Anstieg der beiden Regressionsgeraden innerhalb der beiden linearen Segmente wird durch die Skalierungsexponenten α_1 und α_2 bezeichnet.

In einer neueren Studie konnte der Zusammenhang zwischen den Skalierungsexponenten α_1 und α_2 und der Leistung in den mit der klassischen linearen Spektralanalyse ermittelten Frequenzbändern VLF, LF und HF nachgewiesen werden [78].

In einem anderen Ansatz wird das Konzept der Fraktalität auch auf die Leistungsdichtespektren der Herzfrequenzzeitreihen angewendet. Bei einer doppelt logarithmischen Darstellung von Leistung und Frequenz ergibt sich in einem bestimmten Frequenzband (VLF-Bereich) ein linearer Zusammenhang. Ein $1/f$ - Verhalten kennzeichnet viele natürliche Systeme. Als Ursprung des Signals wird ein deterministisch-chaotisches, d. h. ein sinnvoll agierendes System angenommen. Zur Bestimmung des Skalierungsexponenten β der Herzfrequenzzeitreihen wird der Anstieg der Regressionsfunktion zwischen Leistung und Frequenz berechnet [24].

Symbolische Dynamik Das Konzept der symbolischen Dynamik basiert auf einer vereinfachten Darstellung der Dynamik von Systemen mit Hilfe von Symbolen. Entscheidend für eine solche grobe Darstellung ist die geeignete Wahl der Symbole beziehungsweise eine geeignete Wahl der Symboltransformationsvorschrift. Die Analyse von dynamischen Systemen mittels Symbolen wurde 1898 erstmalig von Hadamard vorgestellt [79]. Es konnte gezeigt werden, dass viele dynamische Systeme hinreichend genau mit einer endlichen Zahl von Symbolen dargestellt werden können [80].

Für die Analyse der Herzfrequenz- beziehungsweise Blutdruckvariabilität mittels Konzepten der symbolischen Dynamik ist eine pragmatische Symboltransformation notwendig. Aufgrund der oftmals sehr geringen Datenmenge steht nicht die detaillierte Kodierung des Prozesses im Vordergrund, sondern die Erfassung einiger prägnanter Eigenschaften. Detaillierte Informationen gehen hierbei verloren, die robusten, invarianten Eigenschaften der Herzfrequenzvariabilität bleiben jedoch erhalten und sind leichter zu interpretieren. In Abbildung 4.4 ist die von Voss et al. [81] vorgeschlagene Symboltransformation für Kurzzeit-EKGs schematisch dargestellt. Geeignete Parameter zur Beurteilung der symbolischen Dynamik sind unter anderem Entropiemaße oder die relative Häufigkeit bestimmter, kontextspezifischer Symbolsequenzen (Wörter). Auf dem Konzept der symbolischen Dynamik

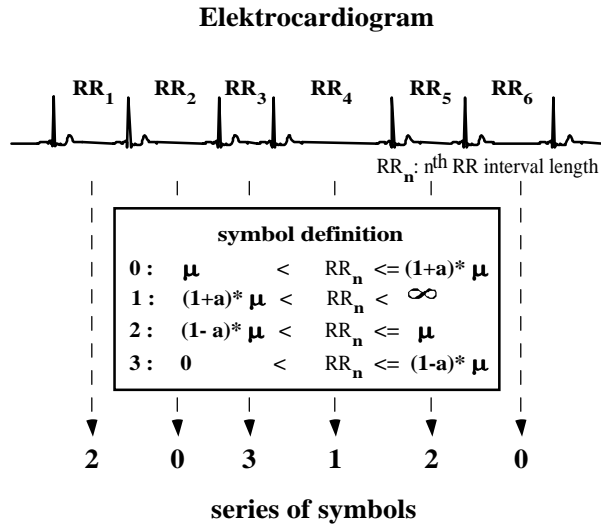


Abbildung 4.4: Schematische Darstellung der Transformation einer Herzperiodenzeitreihe RR_n in eine Symbolsequenz bestehend aus vier verschiedenen Symbolen '0', '1', '2', '3' entsprechend der Transformationsvorschrift nach [82]. μ - mittlere Herzperiodendauer; a - Konstante

basierende Verfahren der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse wurden bereits vielfältig eingesetzt und haben ihre praktische Relevanz bestätigt [74, 83, 84, 82].

4.3 Verfahren zur bivariaten Analyse

Aufgrund der engen physiologischen Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität ist eine Verbundanalyse von beiden Zeitreihen von ganz besonderem Interesse. Mittels geeigneter signalanalytischer Verfahren lassen sich Zusammenhänge qualitativ erfassen und physiologische beziehungsweise pathophysiologische Verhaltensweisen aufdecken. Bezogen auf die autonome Regulation durch das zentrale vegetative Nervensystem wurden Kopplungs- beziehungsweise Synchronisationsuntersuchungen vorwiegend zwischen Atmung und Herzfrequenz durchgeführt. Die Regelzentren für Herzfrequenz und Atmung innerhalb der Medulla oblongata werden hier als zwei sich selbsterregende nichtlineare Oszillatoren aufgefasst. Es konnte gezeigt werden, dass es zwischen beiden Regelsystemen zu einer Phasensynchronisation und Frequenzsynchronisation kommen kann und es sich somit um schwach gekoppelte Oszillatoren handelt [85, 86, 87]. Die Amplituden der Signale spielen hierbei keine Rolle und können völlig unkorreliert sein. Die Kopplung zweier Systeme erfolgt im informationstheoretischen Kontext durch einen Informationsfluss zwischen den Systemen. Zwei Systeme X und Y gelten somit als gekoppelt, wenn deren Signale x und y voneinander statistisch abhängig sind. Durch die Beobachtung von x kann man Informationen über y erhalten, be-

ziehungsweise umgekehrt [88].

Sind X und Y gekoppelt, so kann es zu einer Synchronisierung zwischen beiden Systemen kommen. Synchronisierung ist ein in der Natur weit verbreitetes Phänomen. In der klassischen Definition nach Huygens bedeutet Synchronisierung die Justierung von Frequenzen von periodischen sich selbst erregenden Oszillatoren aufgrund einer schwachen Kopplung [89]. Synchronisation ist in diesem Sinn kein Zustand sondern ein Prozess.

Während der letzten 15 Jahre wurde das Konzept der Synchronisation für chaotisch-deterministische Oszillatoren verallgemeinert [85]. Es werden verschiedene Arten von Synchronisation unterschieden:

- Identische Synchronisation: Beide Systeme beschreiben die gleiche Trajektorie.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|y(t) - x(t)\| = 0 \quad (4.6)$$

- Phasensynchronisation: Die Differenz der Phasen der Systeme bleibt beschränkt.

$$|n\phi_1 - m\phi_2| < \text{const.} \quad n, m \in \mathbb{N} \quad (4.7)$$

- Frequenzsynchronisation: Die natürlichen Frequenzen beider Systeme $\omega_1 = \langle d\phi_1/dt \rangle_t$ und $\omega_2 = \langle d\phi_2/dt \rangle_t$ stehen in einem festen Verhältnis zueinander.

$$\omega_1 : \omega_2 = n : m \quad n, m \in \mathbb{N} \quad (4.8)$$

- Generelle Synchronisation: Es besteht ein funktioneller Zusammenhang H zwischen den Zustandsvariablen beider Systeme x und y .

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|y(t) - H(x(t))\| = 0 \quad (4.9)$$

Für eine bivariate Analyse der Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen ist die Verwendung des Begriffs Kopplung beziehungsweise Synchronisation aus informationstheoretischer Sicht nur bedingt möglich, da die Herzfrequenzänderungen ausschließlich, und die kurzzeitigen Blutdruckänderungen, neben dem peripheren Widerstand, im Wesentlichen durch das Herz als zentrales Organ bestimmt werden. Das Konzept von zwei verschiedenen oszillierenden Systemen ist somit nur begrenzt anwendbar. Es liegt auf der einen Seite ein direkter mechanischer Zusammenhang vor, der von der Herzfrequenz ausgeht und auf den Blutdruck gerichtet ist. Durch eine Herzfrequenzerhöhung (-verringern) kommt es, bei einem als konstant angenommenen peripheren Widerstand, zu einer Erhöhung (Verringerung) des Herzzeitvolumens und zu einer Erhöhung (Verringerung) des arteriellen Blutdrucks. Dieser Einfluss der Herzfrequenz auf den Blutdruck ist nicht die Folge eines Informationsflusses, sondern die Folge einer mechanischen Wirkung und erlaubt keine Rückschlüsse auf die Wechselwirkungen von Regelsystemen. In entgegengesetzter Richtung, d. h. vom Blutdruck auf die Herzfrequenz gerichtet, ist eine Verbindung beider Größen durch den Baroreflex und damit durch autonome

Regulationssysteme gegeben [90]. Unter pragmatischen Gesichtspunkten ist eine Kopplungsanalyse auch für Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen sinnvoll und ermöglicht insbesondere eine Analyse des Baroreflexes. Die wichtigsten Verfahren werden im Folgenden beschrieben.

4.3.1 Kreuzkorrelationsfunktion

Die Kreuzkorrelationsfunktion $R_{x,y}$ ist ein klassisches Maß zur Erfassung der mittleren linearen statistischen Abhängigkeiten zwischen zwei ergodischen Zeitreihen $x(n)$, $y(n)$. $R_{x,y}$ berechnet sich in Abhängigkeit des Verschiebeparameters τ auf folgende Weise:

$$R_{x,y}(\tau) = \frac{\sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x})(y_{n+\tau} - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x})^2 \sum_{n=1}^N (y_n - \bar{y})^2}} \quad (4.10)$$

Es gilt: $R_{xy}(\tau) = R_{yx}(-\tau)$. Sind $x(n)$ und $y(n)$ statistisch unabhängig und besitzen sie keine periodischen Anteile, so ist $R_{xy}(\tau) = 0$ für alle τ . $R_{xy}(0) = \overline{x(n)y(n)}$. Für $\tau \rightarrow \infty$ gilt: $\lim R_{xy}(\tau) = \overline{x(n)} \cdot \overline{y(n)}$ [91].

Die oben definierte Kreuzkorrelationsfunktion ist normiert und kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Werte nahe -1 entsprechen einer hohen umgekehrt proportionalen Abhängigkeit, Werte von Null einer statistischen Unabhängigkeit und Werte nahe 1 einer hohen Abhängigkeit. Die Kreuzkorrelationsfunktion von periodischen Signalen verläuft periodisch, die Kreuzkorrelationsfunktion von rein stochastischen Signalen verläuft a-periodisch. Je schneller die Funktion abfällt, desto weniger Zusammenhänge existieren zwischen den Signalen.

Die KKF wurde hauptsächlich zur Analyse der statistischen Abhängigkeit zwischen Atmung und Herzfrequenz eingesetzt wurde [92, 93, 94], fand aber auch bei der Analyse von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität Anwendung [22].

Zur Beurteilung der Abhängigkeit zwischen den Zeitreihen können das Maximum der Kreuzkorrelationsfunktion (R_{max}) sowie das entsprechende τ_{max} bestimmt werden. Zusätzlich können der maximale linksseitige beziehungsweise rechtsseitige Abfall ($dR_{links}/d\tau$, $dR_{rechts}/d\tau$) gemessen werden. Das Maximum und die Abfälle geben Auskunft über die Stärke des statistischen Zusammenhanges, d. h. der Kopplung beider Systeme. τ ist ein Maß für die Phasendifferenz [62].

Abbildung 4.5 zeigt die Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Herzfrequenz und Blutdruck bei einer gesunden Nichtschwangeren. Es wird eine periodische Komponente mit einer Periodendauer von ca. 5 Herzschlägen (5τ) sichtbar, welche den HF-Schwankungen, die sowohl in der Herzfrequenz als auch im Blutdruck vorhanden sind, entspricht.

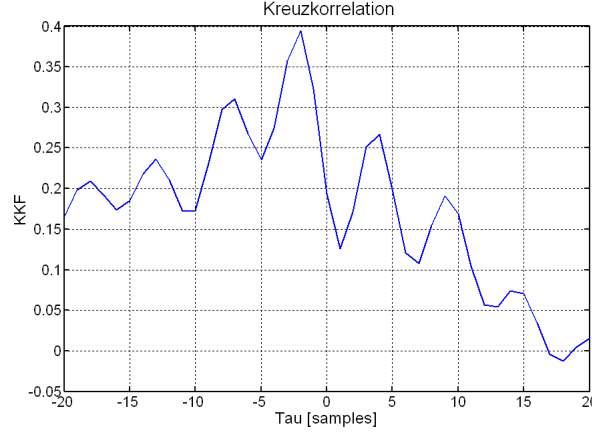


Abbildung 4.5: Kreuzkorrelationsfunktion von Herzfrequenz und Blutdruck eines gesunden Probanden.

4.3.2 Kreuztransinformationsfunktion

Die Kreuztransinformationsfunktion erfasst die mittleren linearen und nichtlinearen statistischen Abhängigkeiten zwischen den Zeitreihen $x(n)$ und $y(n)$ und kann somit als eine Erweiterung der Kreuzkorrelationsanalyse aufgefasst werden. Sie basiert auf der Shannon-Entropie, welche ein klassisches Maß der Informationstheorie ist und Auskunft über den Informationsgehalt eines Textes gibt [95]. Die Entropie H einer Information I ist gegeben durch:

$$H(I) = - \sum_i p_i \log_2 p_i \quad (4.11)$$

Hierbei ist p_i die Wahrscheinlichkeit, mit der das i -te Symbol des Informationstextes in I auftritt. H multipliziert mit der Anzahl der Zeichen im Informationstext gibt dann die mindestens notwendige Anzahl von Bits an, die zur Darstellung der Information notwendig sind. Wenn die Entropie etwa einen Wert von 1 hat, dann gilt die Information als zufällig. Bei einer kleinen Entropie enthält der Informationstext Redundanzen oder statistische Regelmäßigkeiten.

Die Transinformation $I_{x,y}$ zwischen zwei Zeitreihen x und y berechnet sich aus der Summe der Einzelentropien der Zeitreihen H_x , H_y abzüglich der Verbundentropie $H_{x,y}$.

$$I_{x,y}(\tau) = H_x + H_y - H_{x,y} = \sum_{n=1}^{N-\tau-1} p(x_n, y_{n+\tau}) \log_2 \frac{p(x_n, y_{n+\tau})}{p(x_n)p(y_{n+\tau})} \quad (4.12)$$

Ist die Verbundentropie beider Zeitreihen $H_{x,y}$ so groß wie die Summe der Einzelentropien H_x und H_y , so ist die Transinformation gleich Null, d. h. beide Zeitreihen sind statistisch unabhängig und die Systeme X und Y somit nicht gekoppelt. Ist

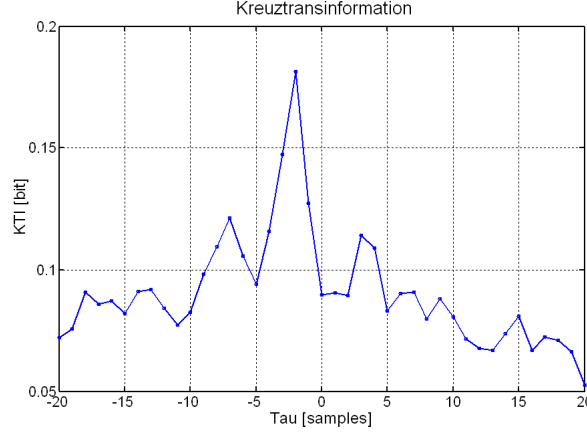


Abbildung 4.6: Kreuztransinformationsfunktion von Herzfrequenz und Blutdruck eines gesunden Probanden.

die Verbundentropie kleiner als die Summe der Einzelentropien, so besteht eine statistische Abhängigkeit. Die Kreuztransinformationsfunktion $I_{x,y}(\tau)$ beschreibt die Transinformation beziehungsweise die mittlere statistische Abhängigkeit zwischen x und y in Abhängigkeit eines Verschiebeparameters τ .

Die Kreuztransinformationsfunktion ist keine gerade Funktion da gilt: $I_{x,y}(\tau) = I_{y,x}(-\tau)$. Im Gegensatz zur Kreuzkorrelationsfunktion kann die Kreuztransinformationsfunktion nur positive Werte annehmen. Sie ist beschränkt, da gilt: $0 \leq I_{xy}(\tau) \leq \min\{H_x, H_y\}$

Von besonderer Bedeutung für die Kreuztransinformationsanalyse ist die Wahl einer geeigneten Klassenbildungsvorschrift zur Bestimmung der Häufigkeitsverteilungen $p(x)$ und $p(y)$. Für die Analysen der vorliegende Arbeit wurde das Verfahren von Sturges gewählt [96]. Die Anzahl der Klassen N_k berechnet sich hierbei nach der folgenden Vorschrift:

$$N_k = 1 + 3,32 \log_{10} N \quad (4.13)$$

Neben dem hier beschriebenen, auf eine Einteilung in Klassen basierenden Ansatz zur Bestimmung der Kreuztransinformation, gibt es alternative Ansätze, bei denen die Entropie anhand von Nearest-Neighbor-Distanzen abgeschätzt wird [97]. Zur Beurteilung der mittleren statistischen Abhängigkeit zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen werden analog zur Kreuzkorrelationsfunktion das Maximum der Funktion I_{max} sowie das entsprechende $\tau_{I_{max}}$ und die maximalen linksseitigen beziehungsweise rechtsseitigen Abfälle ($dI_{links}/d\tau$, $dI_{rechts}/d\tau$) bestimmt. Abbildung 4.6 zeigt die Kreuztransinformationsfunktion von einer Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihe eines gesunden Probanden. Es handelt sich um den gleichen Beispieldatensatz wie in Abbildung 4.5. Die Kreuztransinformationsanalyse

wurde primär zur bivariaten Analyse von Herzfrequenz und Atemphase angewendet [62, 88, 98], fand aber auch in verschiedenen Studien zur Verbundanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck Anwendung [99, 100, 101].

Kreuzkorrelations- und -transinformationsfunktion zur Analyse der Kopplung zwischen Herzfrequenz- und Atmung in der Schwangerschaft

Um die Kopplung zwischen Herzfrequenz und Atmungsphase bei normotensiven Schwangeren (Schw) mit der Kopplung bei Nichtschwangeren (Nschw) zu vergleichen, wurden in Subgruppen (N=8), bei denen neben dem EKG auch Atmungssignale vorlagen, die oben beschriebenen Parameter der Kreuzkorrelations- und -transinformationsfunktion berechnet.

Zur Bestimmung der Atmungsphase wurden jeweils zwischen den aufeinanderfolgenden inspiratorischen Maxima des Atmungssignals lineare Funktionen interpoliert, die vom Wert Null (unmittelbar nach dem Maximum) bis auf den Wert Eins (darauffolgendes Maximum) verliefen. Anschließend wurde für jede R-Zacke des EKGs der zugehörige Phasenwert der Atmung bestimmt und aus beiden Zeitreihen jeweils $R_{xy}(\tau)$ und $I_{xy}(\tau)$ berechnet. Der betrachtete Bereich von τ lag zwischen -20 und 20. Zum Gruppenvergleich wurden Median, Interquartilabstände und der u-Test berechnet und in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

Im Ergebnis konnten keine signifikanten Veränderungen in der kardiorespiratorischen Kopplung bei normotensiven Schwangere im Vergleich Nichtschwangeren festgestellt werden. Allein der linksseitige Abfall der Kreuzkorrelationsfunktion, welcher bei den Schwangeren tendenziell steiler als bei den Nichtschwangeren verläuft, deutet auf eine verringerte lineare Abhängigkeit beziehungsweise Kopplung zwischen Herzfrequenz und Atmungsphase in der Schwangerschaft hin. Aus physiologischer Sicht wären aufgrund des massiven Einflusses der Schwangerschaft auf das kardiovaskuläre System bei gleichzeitig unveränderter Atemfrequenz starke Veränderungen zu erwarten gewesen [18]. Möglicherweise sind methodischen Limitierungen, die geringe Gruppengröße, die indirekte Atmungsaufzeichnung am Thorax mittels Piezzoelement und die Auswertung von spontaner, d. h. mit Seufzern etc. überlagerter Atmung Ursachen der kaum messbaren Veränderungen. Die Ergebnisse bedürfen somit unbedingt einer Validierung.

4.3.3 Sequenzmethode zur Bestimmung der Baroreflexsensitivität

Die Baroreflexsensitivität ist eine wichtige Größe zur Beschreibung der kardialen Funktionsfähigkeit [102].

Aus systemtheoretischer Sicht entspricht die Baroreflexsensitivität dem Übertragungsverhalten des Herz-Kreislauf-Teilsystems zur kardialen Blutdruckregulation. Der Eingang x des Systems ist in diesem Sinne der arterielle Blutdruck und der Ausgang y die Herzfrequenz.

Parameter	Schw		NSchw		p
	Median	IQA	Median	IQA	
$\tau_{I_{max}}$	-1	(-1-0)	-1	(-1-0)	n.s.
I_{max}	0,12	(0,10-0,42)	0,16	(0,10-0,22)	n.s.
$dI_{rechts}/d\tau$	0,009	(0,005-0,086)	0,006	(0,005-0,014)	n.s.
$dI_{links}/d\tau$	-0,009	(-0,019- -0,004)	-0,008	(-0,014- -0,005)	n.s.
$\tau_{R_{max}}$	-1	(-2-1)	-0,5	(-2-1,5)	n.s.
R_{max}	0,25	(0,21-0,32)	0,26	(0,18-0,32)	n.s.
$dR_{rechts}/d\tau$	0,16	(0,07-0,27)	0,20	(0,15-0,49)	n.s.
$dR_{links}/d\tau$	-0,17	(-0,21- -0,11)	-0,23	(-0,44- -0,16)	0,07

Tabelle 4.1: Vergleich der Parameter der Kreuzkorrelations - und - transinformationsfunktion von Herzfrequenz und Atmungsphase zwischen gesunden Nichtschwangeren (NSchw) und gesunden Schwangeren (Schw). Median, Interquartilabstände und U-Testergebnisse.

Ein wichtiges Verfahren zur Bestimmung der Baroreflexsensitivität ist die Sequenzmethode [103]. Das System zur kardialen Blutdruckregulation wird hier als linear und zeitinvariant angenommen, als ein Proportionalglied mit Zeitverzögerung. Um eine gute Schätzung des Proportionalitätsfaktors zu erhalten, werden nur bestimmte Muster (Sequenzen) innerhalb der Messzeitreihen genutzt. Entsprechend dem allgemeinen Verständnis des Baroreflexes werden die Zeitreihen des systolischen Blutdrucks nach Serien mit monotonen Anstiegen (oder Abfällen) durchsucht, denen eine um einen Schlag verschobene Sequenz mit monotonen Abfällen (oder Anstiegen) der Herzfrequenz-Zeitreihe folgt. Aus Erfahrungswerten haben sich hier Sequenzlängen von drei als besonders günstig erwiesen. Die Zeitverzögerung von einem Schlag entspricht ebenfalls dem physiologischen Verständnis.

Zwischen den ermittelten Herzfrequenz- und Blutdrucksequenzen wird eine lineare Regressionsfunktion berechnet und für alle gefundenen Sequenzen deren Anstieg gemittelt. Der mittlere Anstieg der Regressionsgeraden ist eine geeignete Schätzung für den Proportionalitätsfaktor beziehungsweise die Baroreflex-Sensitivität (BRS).

Unter allen Methoden zur bivariaten Analyse von Herzfrequenz und Blutdruck ist die Sequenzmethode das in der klinischen Forschung am weitesten verbreitetste Verfahren. Es liegen genaue Referenzwerte für Gesunde in Bezug auf Alter und Geschlecht vor [102].

Die Sequenzmethode wird zur Analyse von spontanen Blutdruckfluktuationen angewendet. Nachteilig hierbei ist, dass es unter Ruhebedingungen und bei kurzer Messdauer unter Umständen nicht zu einer statistisch relevanten Anzahl von Sequenzen kommt.

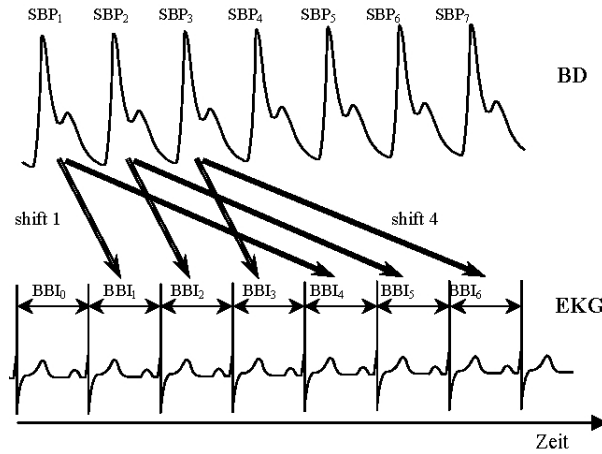


Abbildung 4.7: *Duale Sequenzmethode zur Bestimmung der Baroreflexsensitivität. Analyse von monotonen systolischen Blutdrucksequenzen (SBP) im Blutdrucksignal (BD) und korrespondierenden Herzfrequenzsequenzen (BBI) im EKG-Signal mit einer Verschiebung von 1 (shift 1) bzw. 4 (shift 4) Schlägen.*

Als einen erweiterten Ansatz betrachtet die **Duale Sequenzmethode** zusätzlich entsprechende Herzfrequenz-Sequenzen mit einer Verschiebung von vier Schlägen (Abbildung 4.7). Es werden die bradykarden (Herzfrequenzreduzierung) und tachykarden (Herzfrequenzbeschleunigung) Anstiege getrennt bewertet (*brady-slope* bzw. *tachy-slope*). Zusätzlich wird die Anzahl der Ereignisse für verschiedene Anstiegssektoren analysiert [104].

4.3.4 Der Alphaindex als Maß für die Baroreflexsensitivität

Ein weiteres Maß zur Beurteilung der Baroreflexsensitivität ist der **Alphaindex**. Er beschreibt das Übertragungsverhalten im Frequenzbereich und basiert auf der Kreuzspektralanalyse der Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen.

Das Kreuzleistungsdichtespektrum $P_{xy}(\omega)$ zweier Zeitreihen $x(n)$, $y(n)$ ist gegeben durch die Fouriertransformierte der Kreuzkorrelationsfunktion $R_{xy}(\tau)$ [91]:

$$P_{xy}(\omega) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} R_{x,y}(n) e^{-i\omega n} \quad (4.14)$$

Das Kreuzleistungsdichtespektrum ist in der Regel eine komplexe Größe. Es gilt: $P_{xy}(\omega) = P_{yx}(-\omega)$.

Durch eine entsprechende Normierung von $P_{xy}(\omega)$ auf die Autoleistungsdichtespektren der Zeitreihen P_{xx} und P_{yy} , welche ebenfalls über die Fouriertransformation der Autokorrelationsfunktionen $R_{xx}(\tau)$ und $R_{yy}(\tau)$ ermittelt werden können,

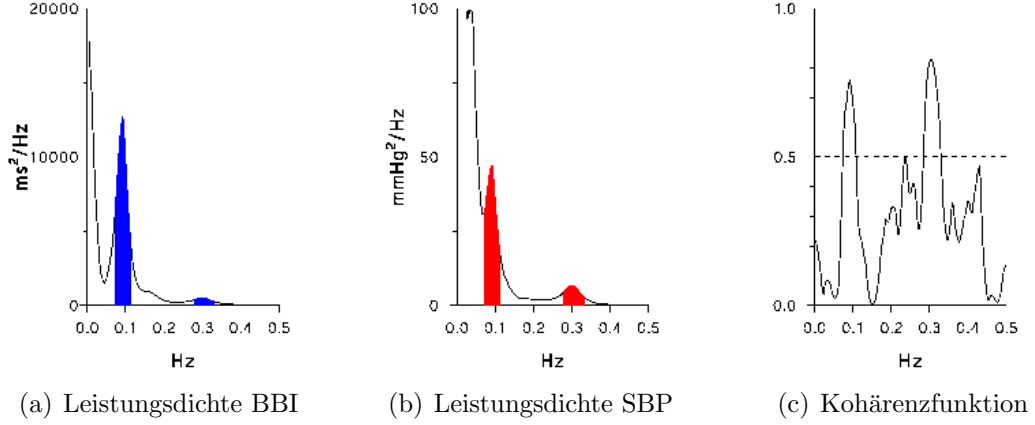


Abbildung 4.8: Bestimmung des Alphaindex. Berechnung der Leistungsdichtespektren aus Herzfrequenz und Blutdruck sowie der Kohärenzfunktion

erhält man die Kohärenzfunktion C_{xy} :

$$C_{xy}(\omega) = \frac{|P_{xy}(\omega)|^2}{P_{xx}(\omega)P_{yy}(\omega)} \quad (4.15)$$

Die Kohärenzfunktion ist ein normiertes Maß für die mittlere lineare statistische Abhängigkeit zweier Zeitreihen im Frequenzbereich und erlaubt das gezielte Beurteilen von Abhängigkeiten in Frequenzbändern [91]. Werte um Null deuten auf eine statistische Unabhängigkeit, Werte nahe 1 entsprechen einer hohen Abhängigkeit.

Für die bivariate Analyse der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität sind, wie oben beschrieben, insbesondere die Abhängigkeiten in den LF- und HF-Bändern von Interesse. Die Methode des Alphaindex betrachtet beide Frequenzbereiche getrennt.

Übersteigt die Kohärenzfunktion im LF-Band beziehungsweise im HF-Band einen Schwellwert von 0.5, so wird dies als „signifikante“ Abhängigkeit interpretiert. Es wird dann in diesen Bereichen die Leistung der Autoleistungsdichtespektren von Herzfrequenz und Blutdruck integriert und jeweils das Verhältnis berechnet (Übertragungsverhalten):

$$\alpha_{LF} = \sqrt{\frac{P_{BBI_{LF}}}{P_{SBP_{LF}}}} \quad \alpha_{HF} = \sqrt{\frac{P_{BBI_{HF}}}{P_{SBP_{HF}}}} \quad (4.16)$$

Die Indizes α_{LF} und α_{HF} werden als Maße der Baroreflexsensitivität genutzt [6]. Wie bei der Sequenzmethode wird auch hier ein LTI-System angenommen.

Aufgrund der a-priori Annahmen über die Eigenschaften der Zeitreihen erweist sich die Anwendung des Alphaindexes in der Praxis mitunter als schwierig [105].

Nicht in jedem Fall, insbesondere nicht bei Herz-Kreislauf-Patienten, ist im Spektrum im LF - beziehungsweise HF-Band ein Peak ausgeprägt. Des weiteren überschreitet die Kohärenzfunktion mitunter an keiner Stelle die vorgeschlagene Signifikanzschwelle von 0,5. Folglich kann der **Alphaindex** nicht in jedem Fall berechnet werden.

Ein weiterer Nachteil der Methodik besteht darin, dass der kausale Zusammenhang, d. h. die Phase zwischen Herzfrequenz und Blutdruck, nicht berücksichtigt wird. Es findet keine Unterscheidung statt, ob die Herzfrequenz auf mechanische Weise den Blutdruck beeinflusst, oder ob die Herzfrequenz baroreflexbedingt durch den Blutdruck beeinflusst wird.

Verglichen mit der Sequenzmethode findet der Alphaindex eine weitaus geringere Anwendung in der klinischen Forschung. Studien zeigen jedoch, dass beide Verfahren zum Teil zu unterschiedlichen Bewertungen der Baroreflexsensitivität kommen [6].

Auf eine Analyse des **Alphaindex** wird in dieser Arbeit aufgrund der beschriebenen Problematik verzichtet.

4.3.5 Der Z-Koeffizient zur Beurteilung der Baroreflexsensitivität

Ein anderes Verfahren zur Beurteilung der Baroreflexsensitivität basiert auf der Analyse der bedingten Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von bestimmten Herzfrequenzwerten (BBI) bei entsprechenden Blutdruckwerten (SP) $P(BBI/SP)$.

Sind beide Ereignisse unabhängig, gilt $P(BBI/SP) = P(BBI)$. Schließt die Beobachtung des Auftretens von SP das Auftreten von BBI vollkommen aus, gilt $P(BBI/SP) = 0$. Treten beide Ereignisse immer gleichzeitig auf, gilt $P(BBI/SP) = 1$.

Der Z-Koeffizient zur Beschreibung der totalen Abhängigkeit ist nun wie folgt definiert:

$$Z(BBI, SP) = \frac{P(BBI/SP) - P(BBI)}{1 - P(BBI)} \quad (4.17)$$

Der Z-Koeffizient besitzt folgende Eigenschaften:

- $Z = 1$: BBI ist vollkommen abhängig von SP
- $0 < Z(SP, BBI) < 1$: BBI ist teilweise von SP abhängig
- $Z = 0$: SP und BBI sind absolut unabhängig
- $-1 < Z(SP, BBI) < 0$: BBI wird teilweise von SP ausgeschlossen
- $Z = -1$: BBI wird durch SP vollkommen ausgeschlossen.

Zur Berechnung des Z-Koeffizienten werden die Herzfrequenz- und Blutdruckwerte in Klassen eingeteilt und anschließend für jedes Paar der Koeffizient berechnet und in eine Matrix eingetragen. Die Anzahl der Klassen hängt von der Anzahl der Messwerte ab. Es erfolgt eine um einen Schlag verschobene Betrachtung der Herzfrequenzzeitreihe, ebenso wie bei der Sequenz-Methode. Das am häufigsten beobachtete Paar wird als Ausgangspunkt (Modalklasse) für die spontane kar-

diovaskuläre Aktivität angenommen. Ausgehend von der Modalklasse wird die Matrix mittels zweier Modalachsen, welche die Modalklasse schneiden, in vier Quadranten unterteilt. Die Paare im Quadrant mit niedrigem Blutdruck bei hoher Herzfrequenz beziehungsweise umgekehrt stehen mit einer Baroreflexregulation im Zusammenhang. Um aus der Matrix die Baroreflexsensitivität abschätzen zu können, wird eine lineare Regression angewandt, wobei jedes Paar mit dem Produkt seiner Wahrscheinlichkeit und seinem errechneten Z-Koeffizienten gewichtet wird. Für diese Berechnung werden nur Paare zugelassen, deren Beobachtungshäufigkeit sowie Z-Koeffizient größer als Null ist und welche sich nicht auf den Modalachsen befinden. Der Anstieg der Regressionsgerade in ms/mmHg ist ein Maß für die Baroreflexsensitivität [106].

Da sich das Verfahren nicht etablieren konnte, fand es in der durchgeführten klinischen Studie keine Anwendung [105].

4.3.6 Modellbasierte Methoden zur Beurteilung der Baroreflexsensitivität

Neben einer direkten Abschätzung der Baroreflexsensitivität aus den Messzeitreihen kann das Herzfrequenz- Blutdruck-Übertragungsverhalten indirekt mittels autoregressiver Modelle (AR-Modelle) geschätzt werden [107].

Ausgangspunkt ist die Modellierung der Herzfrequenz- beziehungsweise Blutdruckzeitreihen durch autoregressive Prozesse. Ein autoregressiver Prozess $x(i)$ der Ordnung K ist gegeben durch:

$$x(i) = \sum_{k=1}^K a_k x(i-k) + u(i) \quad (4.18)$$

Der Term $u(i)$ entspricht einem Rauschanteil, a_k ($k=1..K$) den Modellparametern. Es existieren verschiedene AR-Modelle zur Bewertung des Baroreflexes, von denen im Folgenden einige kurz vorgestellt werden sollen:

Kausale Open-Loop X, XAR und XXAR-Modelle In manchen Modellen wird der Baroreflex als offener Regelkreis (Open-Loop) modelliert, bei dem es einen exogenen Input (Blutdruck; XAR-Modell) oder zwei exogene Inputs gibt (Blutdruck und Atmung; XXAR-Modell). Diese Modelle beschreiben den kausalen Effekt der Eingangssignale auf die Herzfrequenz, schließen aber gleichzeitig die Natur des geschlossenen Regelkreises (Closed-Loop), d. h. die Herzfrequenz beeinflusst den Blutdruck, nicht aus.

Als ein Beispiel für ein solches Modell sei das von Baselli entworfene XXAR-Modell vorgestellt [108]:

$$rr(i) = \sum_{k=0}^p h_{rr-sp}(k) \cdot sp(i-k) + \sum_{k=0}^p h_{rr-resp}(k) \cdot resp(i-k) + u_{rr}(i) \quad (4.19)$$

Die Größen $rr, sp, resp$ seien die mittelwertfreien Signale der Herzfrequenz, des arteriellen systolischen Blutdrucks und der Atmung. Die Vektoren h enthalten die Modellparameter und der Term u_{rr} entspricht Rauschen, welches durch den folgenden AR-Prozess charakterisiert ist:

$$u_{rr}(i) = \sum_{k=1}^p h_{urr-urr}(k) \cdot u_{rr}(i-k) + w_{rr}(i) \quad (4.20)$$

Die Größe w_{rr} sei ein mittelwertfreies weißes Rauschen. Durch u_{rr} können im Modell neben dem Blutdruck und der Atmung auch andere Einflüsse auf die Herzfrequenz modelliert werden. Wenn u_{rr} nur aus weißem Rauschen besteht, dann wird aus dem XAR nur ein X-Prozess. Ist kein Atmungssignal vorhanden, so entfällt der entsprechende Term ($h_{rr-resp}(k) = 0$ bei $k = 0, \dots, p$).

Die Modellparameter werden an Originaldaten bestimmt (Methode der kleinsten Fehlerquadrate). Anschließend kann die Baroreflexsensitivität geschätzt werden, indem h_{rr-sp} mit einem ansteigenden Blutdrucksignal gespeist wird und der entsprechende Anstieg des Ausgangssignals, d. h. der RR-Sequenz bestimmt wird.

Causal Half-Loop ARXAR Modell Wird in das Modell die eigene Vergangenheit des Ausgangssignals, d. h. der RR-Reihe, einbezogen, so entsteht ein kausales halbggeschlossenes Modell (Causal Half-Loop ARXAR Modell). Es kann folgendes Modell aufgestellt werden [107]:

$$rr(i) = \sum_{k=1}^p h_{rr-rr}(k) \cdot rr(i-k) + \sum_{k=0}^p h_{rr-sp}(k) \cdot sp(i-k) + u_{rr}(i) \quad (4.21)$$

Die Modellidentifikation wird wieder durch die Methode der kleinsten Fehlerquadrate durchgeführt. Da im Modell das Herzfrequenzübertragungsverhalten (H_{rr-rr}) integriert ist, wird die Baroreflexsensitivität durch das Maximum der Beziehung $H_{rr-sp}/(1 - H_{rr-rr})$ bestimmt.

Closed-Loop Modelle Auf dem Causal Open Loop Modell basierend lassen sich auch geschlossene Modelle (Closed-Loop) entwerfen, bei denen die Rückkopplung der Herzfrequenz auf den Blutdruck integriert ist [108]. Geht man von dem oben vorgestellten Modell zur Beeinflussung der Herzfrequenzzeitreihe durch Blutdruck und Atmung aus,

$$rr(i) = \sum_{k=0}^p h_{rr-sp}(k) \cdot sp(i-k) + \sum_{k=0}^p h_{rr-resp}(k) \cdot resp(i-k) + u_{rr}(i) \quad (4.22)$$

so lässt sich auf ähnliche Weise der entgegen gerichtete Teil des Regelkreises, d. h. der mechanische Effekt der Atmung und der Herzfrequenz, auf den Blutdruck

modellieren:

$$sp(i) = \sum_{k=1}^p h_{sp-sp}(k) \cdot sp(i-1) + h_{sp-rr}(1) \cdot rr(i-1) + \sum_{k=0}^p h_{sp-resp}(k) \cdot resp(i-k) + u_{sp}(i) \quad (4.23)$$

Neben den drei vorgestellten Modellen gibt es eine ganze Reihe anderer, auf AR-Modellen basierende Ansätze zur Beurteilung der Baroreflexsensitivität [109, 90, 23]. Allen Ansätzen gemein ist, dass sie den Baroreflex als ein lineares System modellieren. Unter Berücksichtigung von nichtlinearen Wechselwirkungen gibt es auch alternative Modellierungsansätze [110]. Des weiteren wurde die Kurzzeit-Blutdruckregulation mittels Fuzzy-Logik modelliert [111].

In der durchgeführten klinischen Studie fanden aufgrund der Komplexität der Thematik [105] keine modellbasierten Verfahren zur Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktionsanalyse Anwendung.

5 Neu entwickelte nichtlineare Methoden zur erweiterten Variabilitätsanalyse kardiovaskulärer Zeitreihen

5.1 Komplexitätsbestimmung kardiovaskulärer Zeitreihen

Im Rahmen der Dissertation wurde ein neues Verfahren eingeführt, mit dem die Komplexität von kardiovaskulären Zeitreihen anhand von deren Kompressionsentropie geschätzt werden soll. Zeitreihen können in Abhängigkeit von ihrer Komplexität Redundanzen aufweisen und sind dementsprechend ohne Informationsverlust komprimierbar. Da die Komplexität der Zeitreihen aus den verschiedenen interagierenden kardiovaskulären Regulationssystemen resultiert, könnten anhand der Komprimierbarkeit indirekt Rückschlüsse über das Zusammenspiel der Regelkreise gezogen werden und gegebenenfalls patho-physiologische Zustände erfasst werden [62]. Klinische Studien konnten zeigen, dass sich kardiovaskuläre Dysfunktionen im Grad der Komplexität von Herzfrequenzzeitreihen widerspiegeln [112, 63]. Es wird davon ausgegangen, dass ein reduziertes autonomes Regulationsvermögen zu einem weniger komplexen Verhalten der Zeitreihe führt [24].

In Bezug auf die Variabilitätsanalysen von Herzfrequenz und Blutdruck in der Schwangerschaft ist zu erwarten, dass einhergehend mit physiologischen und patho-physiologischen Veränderungen die Komplexität des Regulationsverhaltens variiert und diese mit dem neuen Verfahren erfassbar ist. Über die Standardanalyseverfahren lassen sich nur sehr begrenzt Informationen über die Komplexität gewinnen, so dass durch die Bestimmung der Komprimierbarkeit ein zusätzlicher Informationsgewinn zu erwarten ist.

Obwohl der Begriff Komplexität nicht genau definiert ist, stellen sich häufig drei Fragen, welche Auskunft über den Grad der Komplexität von Systemen geben sollen [113]:

- Wie schwer ist es zu beschreiben?
- Wie schwer ist es zu generieren?
- Wie hoch ist der Grad der Organisation?

Entropiemaße dienen zum Beantworten der ersten Frage. Sie sind ein informationstheoretisches Konzept um zu charakterisieren, welche Menge an Information nötig ist, um den nächsten Punkt mit einer gewissen Genauigkeit vorherzusagen. Hohe Entropiewerte deuten somit auf eine hohe Komplexität. Zu beachten ist, dass rein stochastische Prozesse die höchste Entropie aufweisen, aber in diesem Zusammenhang nicht von Komplexität gesprochen werden kann.

Im Bereich der Herzfrequenzvariabilität wurden entropiebasierte Komplexitätsanalysen mittels Shannon-Entropie, Renyi-Entropie [84] und approximierter Entropie durchgeführt [25].

Laut Shannon [95] ist die Komprimierbarkeit einer Sequenz \mathbf{x} begrenzt. Diese Grenze entspricht der Entropie von \mathbf{x} . Oder anders ausgedrückt: Der kleinste, \mathbf{x} erzeugende Algorithmus, ist die Entropie von \mathbf{x} (Algorithmische Entropie, Chaitin-Kolmogorov-Entropie [114, 115]). Obwohl ein solcher Algorithmus theoretisch unmöglich ist, stellen verlustfreie Datenkompressionsalgorithmen eine gute Approximation dar. Ist die \mathbf{x} emittierende Quelle ein ergodischer Prozess, so ist die Entropie pro Symbol der Quotient aus Länge der komprimierten Sequenz K und Länge der unkomprimierten Sequenz L , wenn L gegen ∞ tendiert.

Anhand der Komprimierbarkeit von Texten wurde unter anderem die Verwandtschaft von Sprachen analysiert [116].

5.1.1 Der Kompressionsalgorithmus LZ77

Im Jahr 1977 stellten Ziv und Lempel einen auf String-Matching basierenden universellen Algorithmus zur verlustfreien Datenkompression vor (LZ77)[117]. Das Verfahren ist heute in vielen Programmen, wie beispielsweise `zip` und `stacker` implementiert.

Im Folgenden soll die Funktionsweise kurz erläutert werden:

Eine Sequenz $\mathbf{x} = x_1, x_2, \dots$ der Länge L eines gegebenen Alphabets Θ vom Umfang $\Phi = |\Theta|$ soll komprimiert werden. Es müssen keine Annahmen über das Wahrscheinlichkeitsmodell gemacht werden, d. h. \mathbf{x} ist einfach eine Sequenz von Symbolen. Subsequenzen von \mathbf{x} (x_m, x_{m+1}, \dots, x_n) seien bezeichnet als x_m^n . Der Algorithmus behält die w zuletzt kodierten Symbole in einem als Sliding Window bezeichnetem Gedächtnis. Die unmittelbar zu kodierenden Zeichen werden im Lookahead Buffer der Größe b abgelegt. Der Kodierer, positioniert an der Stelle p , sucht nach der längsten Übereinstimmung der Länge n zwischen dem noch nicht kodierten String x_p^{p+n-1} im Lookahead Buffer und dem bereits kodierten String $x_{p-w+\nu}^{p-w+\nu+n-1}$ im Sliding Window, beginnend an der Position ν . Die übereinstimmende Sequenz (matching string) wird somit nur durch die Werte n und ν , d. h. einen Zeiger auf das vorige Auftreten der Sequenz, gespeichert. Präziser ausgedrückt beinhaltet der Algorithmus folgende Schritte:

1. Kodiere die ersten w Symbole ohne Komprimierung
2. Setze den Zeiger auf $p = w + 1$
3. Finde für ein beliebiges ν im Bereich von $1 \leq \nu \leq w$ das größte n im Bereich von $1 \leq n \leq b$, so dass $x_p^{p+n-1} = x_{p-w+\nu}^{p-w+\nu+n-1}$
4. Speichere n, ν sowie Symbol $x_{p+n} \in \Theta$
5. Setze den Zeiger p auf $p = n + 1$ und gehe zu Schritt 3 (Iteration)

5.1.2 Kompression von kardiovaskulären Zeitreihen

Der von Lempel und Ziv vorgeschlagene Algorithmus wurde für die Analyse von Zeitreihen modifiziert und beinhaltet drei Freiheitsgrade: Sliding-Window-Länge (w), Lookahead-Buffer-Länge (b) und die Auflösung (s) der zu komprimierenden Zeitreihe. Es gilt, alle Parameter so zu optimieren, dass Redundanzen in den Zeitreihen möglichst gut erfasst werden können.

Es sei eine gegebene Zeitreihe \mathbf{x} der Länge N mit der Sliding-Window-Länge w und Lookahead-Buffer-Länge b zu komprimieren, dann entspricht K der komprimierten Zeitreihe mit dem Wertetupeln pos , len , $next$.

$$x = [x_1 \dots x_n] \quad (5.1)$$

$$K^{w,b,s} = \left[pos_1 \dots pos_k : len_1 \dots len_k : next_1 \dots next_k \right] \quad (5.2)$$

Die Kompressionsentropie sei definiert als:

$$H^{w,b,s} = \frac{K}{N} \quad (5.3)$$

Ein wesentlicher Vorteil der Kompressionsentropie gegenüber klassischen Variabilitätsmaßen aus der Zeitbereichs- und Frequenzbereichsanalyse besteht in dessen Stabilität und Robustheit. Da zur Komprimierung nur die aktuell im Sliding-Window beziehungsweise Lookahead-Buffer vorliegenden Sequenzen betrachtet werden, haben Artefakte und Extrasystolen nur einen lokal begrenzten Einfluss.

5.1.3 Dimensionierung der Parameter der Kompressionsentropie anhand von Daten zur Früherkennung von lebensbedrohlichen Tachyarrhythmien

Die Parameter des Kompressionsalgorithmus wurden zunächst anhand von Herzfrequenzdaten aus implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) einer klinischen Studie zur Früherkennung von lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien (VT) dimensioniert. Durch die Verwendung eines von der klinischen Studie zur Variabilitätsanalyse in der Schwangerschaft völlig unabhängigen Datensatzes wurde gewährleistet, dass es zu keiner Optimierung für die spezielle Fragestellung kommt und der Algorithmus somit auch für andere Einsatzgebiete anwendbar wird. Gleichzeitig konnte auch auf die bereits bestehenden Erfahrungen mit HRV-Analysen von Herzpatienten zurückgegriffen werden.

Es wurden die Daten von 50 Patienten mit ICD der Typen PCD 7220/7221*, welche in der Lage sind, mindestens die letzten 1000 RR-Intervalle (etwa 9-15 min.)

*Medtronic, USA

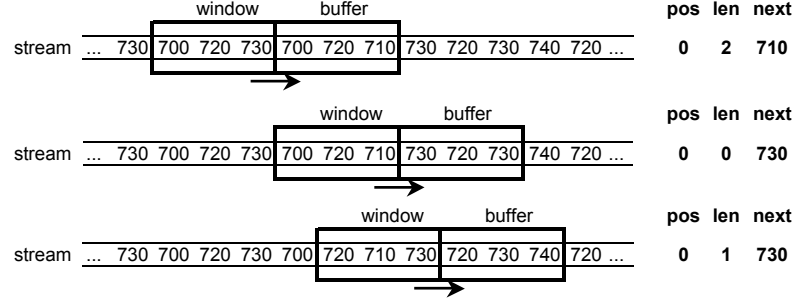


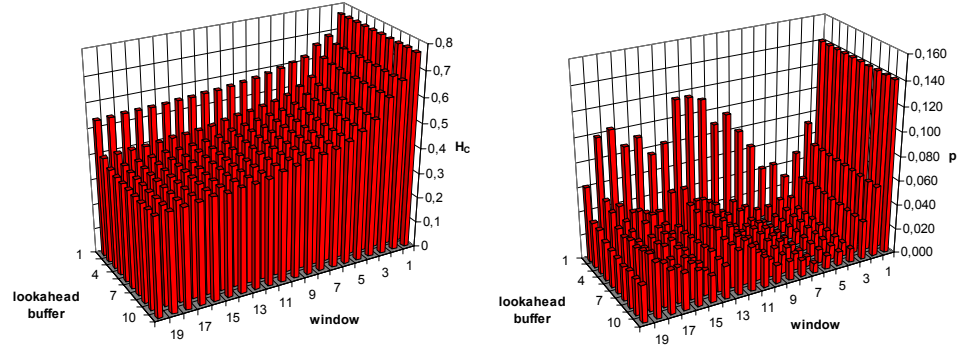
Abbildung 5.1: Schematische Darstellung des LZ77-Algorithmus anhand einer BBI-Zeitreihe. Fenster (window) und Puffer (buffer) werden über den Datenstrom (stream) geschoben und Übereinstimmungen gespeichert (pos, len, next).

vor dem Auftreten einer VT mit einer Auflösung von 10 ms zu speichern, untersucht. Die Herzfrequenzzeitreihen vor VT wurden mit individuellen, bei Follow-Up-Untersuchungen akquirierten Kontrollzeitreihen (CON) verglichen. Artefakte und ektopische Schläge wurden vor der Analyse gefiltert [73]. Anhand der vorliegenden Daten fand eine Optimierung der Parameter Sliding-Window-Größe w und Lookahead-Buffer-Größe b des Kompressionsalgorithmus hinsichtlich der Gruppentrennung von VT und CON statt. Der untersuchte Bereich umfasste $1 < w < 20$ bzw. $1 < b < 10$. Da die Auflösung der Zeitreihe mit 10 ms bereits gering war und für eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse die untere Grenze darstellt, wurde der Parameter Abtastrate s nicht weiter reduziert. In Abbildung 5.2 (a) ist die H_c der Kontrollzeitreihen in Abhängigkeit von w und b dargestellt. Die durchgeführte nichtparametrische Statistik beinhaltet die Berechnung von Median, Interquartilabständen und den gepaarten Wilcoxon-Test zur Überprüfung der Hypothese „Beide Gruppen gehören der gleichen Grundgesamtheit an“. Es wurden zu Vergleichszwecken klassische HRV-Parameter berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst.

Es zeigte sich, dass neben der mittleren Herzfrequenz ($meanNN$) H_c der einzige und der am signifikantesten veränderte HRV-Parameter war und somit das neu entwickelte Verfahren der Kompressionsentropie für die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse durchaus relevant ist. Die Kompressionsentropie lag bei den Kontrollzeitreihen im Bereich von $H_c^{1,1,100}$: 0,77 (0,68- 0,85) bis $H_c^{20,10,100}$: 0,39 (0,34-0,49) und bei den VT-Zeitreihen zwischen $H_c^{1,1,100}$: 0,75 (0,67-0,82) und $H_c^{20,10,100}$: 0,39 (0,33-0,43). Die verringerte Entropie innerhalb der Gruppe VT deutet auf eine geringere Komplexität der Herzfrequenz vor dem Auftreten einer ventrikulären Tachyarrhythmie hin. Dies entspricht den Beobachtungen von anderen Autoren [118, 73]. Es ist davon auszugehen, dass die Komprimierung vorwiegend in den hochfrequenten vagal bestimmten Fluktuationen der Herzfrequenz erfolgen kann. Eine optimale Trennung zwischen CON und VT konnte bei Sliding-

parameter	CON		VT		p
	Median	IQA	Median	IQA	
meanNN	745	(656-853)	699	(585-802)	0,015
sdNN	50	(30-66)	38	(23-56)	n.s.
rmssd	17	(11-28)	15	(12-25)	n.s.
P	36,1	(12,5-132,7)	17,7	(4,9-114,8)	n.s.
VLF	16,1	(5,1-52,1)	7,0	(2,3-71,2)	n.s.
LF	4,2	(1,4-10,8)	3,3	(0,5-15,5)	n.s.
HF	1,4	(0,4-5,2)	1,0	(0,4-5,2)	n.s.
LF/HF	2,6	(1,6-4,1)	2,0	(1,1-3,2)	n.s.
H_c	0,48	(0,42-0,61)	0,49	(0,41-0,53)	0,007

Tabelle 5.1: Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse von ICD-Daten. Mediane und Interquartilabstände (IQA) sowie Wilcoxon-Test-Werte.



(a) Kompressionsentropie der Herzfrequenzzeitreihen in Abhängigkeit von Window- und Lookahead-Buffer-Größe. (Median der Kontrollzeitreihen.)
 (b) Wilcoxon-Test-Werte in Abhängigkeit von Window- und Lookahead-Buffer-Größe.

Abbildung 5.2: Dimensionierung des Kompressionsverfahrens anhand der ICD-Daten.

Window-Länge von 7 und einer Lookahead-Buffer-Länge von 3 erreicht werden ($H_c^{7,3,100}$: 0,48 (0,41-0,61) vs. 0,49 (0,41-0,53); $p=0,007$). Eine zufällige Signifikanz von H_c aufgrund der mit der Parameteroptimierung verbundenen multiplen Tests kann weitestgehend ausgeschlossen werden, da in einem gewissen Bereich von w und b alle Tests signifikante Unterschiede zeigten (siehe Abbildung 5.2(b)). Eine Window-Größe von 7 bei einer Lookahead-Buffer-Größe von 3 erscheint somit als eine mögliche, geeignete Dimensionierung.

5.1.4 Tests mit simulierten Daten

Kompressionsentropie eines Gaußprozesses

Zur Beurteilung der Größenordnung des neu entwickelten Parameters wurden mit Hilfe eines linearen Gaußschen Prozesses eine Folge von Zufallswerten (20 Realisierungen) generiert und diese komprimiert. Der Prozess wurde zuvor auf für die Herzfrequenzvariabilität typische Werte skaliert, d. h. auf einen Mittelwert, der einer mittleren Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute entspricht. Da Auflösung, Lookahead-Buffer-Größe und Sliding-Window-Größe einen Einfluss auf die Kompression haben, wurden exemplarisch für drei verschiedene Einstellungen die Entropiewerte berechnet. Für $H_c^{3,3,100}$ liegt die Kompressionsentropie bei $0,919 \pm 0,006$, für $H_c^{7,3,100}$ bei $0,869 \pm 0,009$ und für $H_c^{15,5,100}$ bei $0,694 \pm 0,009$. Diese Werte entsprechen somit der Komprimierbarkeit einer zufälligen Zahlenfolge. Prozesse mit deterministischen Strukturen sollten deutlich besser komprimierbar sein. Die im vorigen Abschnitt gefundene Kompressionsentropie von Herzfrequenzzeitreihen ($H_c^{7,3,100}$: 0,48 (0,41-0,61) beziehungsweise 0,49 (0,41-0,53)) liegt deutlich unter dem Wert von Gaußschem Rauschen und ist ein Zeichen dafür, dass die Herzfrequenzvariabilität deterministische Strukturen enthält. Um die Abhängigkeit der Kompressionsentropie vom Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) zu untersuchen, wurde exemplarisch ein mit Rauschen überlagerter deterministischer Prozess (Rössler-System, siehe nächster Abschnitt) komprimiert. Die Einstellungen für die Window-Größe und Lookahead-Buffer-Größe entsprachen dem gefunden Optimum von $w = 7$ und $b = 3$. In Abbildung 5.3 sind die Ergebnisse dargestellt. Der Prozess ohne Rauschen (20 Realisierungen) hatte im Mittel eine Kompressionsentropie von $0,49 \pm 0,01$. Wie in der Grafik zu sehen ist, wird ab einem SNR von ca. 40 dB die mittlere 20%-Fehlergrenze der Kompressionsentropie unterschritten.

Bei der Anwendung des Verfahrens auf stochastische Signale, wie Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen, kann es also gegebenenfalls zu Verfälschungen durch Rauschen kommen. Da das SNR in diesen Fällen aber nicht ermittelt werden kann, bleibt der diesbezügliche Fehler unklar.

Surrogat-Analyse

Um zu prüfen, inwieweit die Kompressionsentropie auch nichtlineare Eigenschaften der zu komprimierenden Zeitreihen erfasst, wurde auf das von Theiler et al. vorgeschlagene Verfahren der Surrogat-Analyse zurückgegriffen [119]. Das Prinzip der Surrogat-Analyse besteht darin, aus gegebenen Originalzeitreihen Ersatzdaten (Surrogate) zu erzeugen, welche sich hinsichtlich bestimmter Eigenschaften nicht von den Originaldaten unterscheiden.

Der Test auf Nichtlinearität lässt sich nun so gestalten, dass in den Surrogaten die linearen Eigenschaften der Originalzeitreihen exakt nachgebildet werden, die nichtlinearen Eigenschaften aber nicht. Anschließend wird verglichen, ob der zu

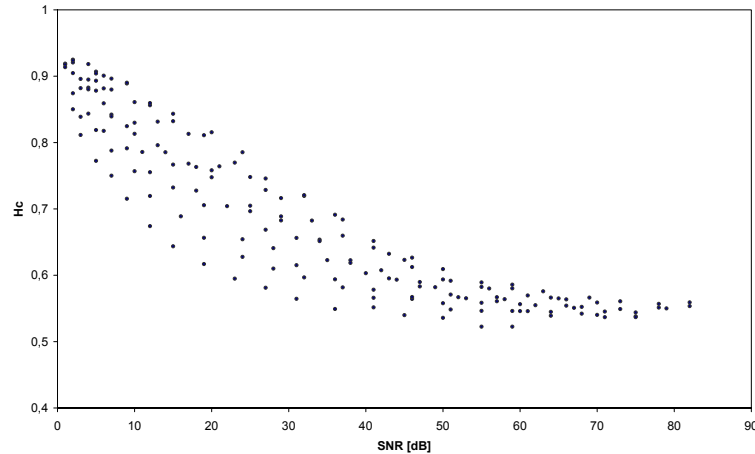


Abbildung 5.3: *Kompressionsentropie eines mit Gaußischem Rauschen überlagerten deterministischen Prozesses in Abhängigkeit vom Signal-Rausch-Verhältnis (SNR).*

prüfende Parameter zwischen Original- und Surrogat-Daten unterscheidet. Treten signifikante Unterschiede auf, so ist davon auszugehen, dass der Parameter auch nichtlineare Eigenschaften misst.

Die Generierung solcher Surrogate ist aber oft nicht trivial und nur schwer oder bislang gar nicht zu bewerkstelligen. Es gibt dazu heute mehrere Ansätze, die sich in ihrer Komplexität, Flexibilität und Herangehensweise zum Teil erheblich unterscheiden. Für die durchgeführten Analysen wurde auf eine bedingte Realisierung von Surrogaten zurückgegriffen. Zum Abbilden der linearen Eigenschaften sollten die Surrogate die gleichen Autokovarianzen aufweisen, wie die Originaldaten. Da diese Vorgabe nicht unmittelbar im Zeitbereich zu realisieren ist, erfolgt eine Transformation in den Frequenzbereich. Die Autokorrelationsfunktion der Originalzeitreihe wird hierzu Fourier-transformiert, was dem Leistungsdichtespektrum der Originalzeitreihe entspricht (Wiener-Chinchin-Theorem) [91]. Im Umkehrschluss gilt, dass zwei Zeitreihen mit gleichem Leistungsspektrum die gleiche Autokorrelationsfunktion beziehungsweise Autokovarianz aufweisen. Unter Ausnutzung dieser Tatsache werden im Frequenzbereich die Surrogate generiert, indem die Phasen der Frequenzen randomisiert werden, während der Betrag aber beibehalten wird. Um zusätzlich eine exakte Verteilung in den Surrogaten gewährleisten zu können, wird die Zeitreihe zuvor in eine Normalverteilung mit Mittelwert 0 und der Originalstandardabweichung überführt (die Nullhypothese für die Generierung der Surrogate lautet: „Die Originalzeitreihe entstamme einem linearen Gaußschen Prozess“) und entsprechend nach der inversen Fouriertransformation wieder reskaliert. Dieses Verfahren wird als Amplitude Adjusted Fourier-Transformation (AAFT) bezeichnet [120].

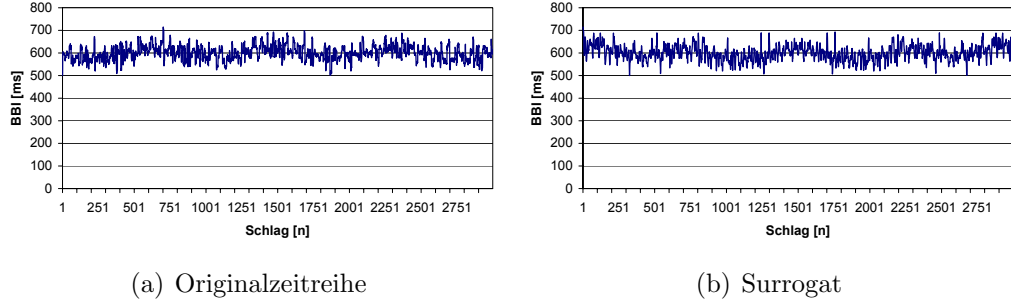


Abbildung 5.4: Beispiel einer simulierten Herzfrequenzzeitreihe und einem entsprechendem Surrogat

Testansatz und Ergebnisse Der Test wurde anhand von simulierten Zeitreihen durchgeführt. Es wurden 20 Zeitreihen mit einer Dauer von 30 Minuten generiert, bei denen die mittlere Herzfrequenz in 10 bpm-Schritten zwischen 60 und 100 bpm variiert wurden und gleichzeitig die Varianz zwischen 30 und 60 Prozent in 10-Prozent Schritten variiert wurde. In den Daten sind die für die Herzfrequenzvariabilität typischen VLF-, LF- und HF-Schwankungen simuliert.

Zur Generierung des nichtlinearen Signals wurde ein Rössler-Attraktor-System benutzt, welches durch die folgende dreidimensionale Differentialgleichung beschrieben wird:

$$\dot{X} = -Y - Z \quad (5.4)$$

$$\dot{Y} = X + aY \quad (5.5)$$

$$\dot{Z} = b + XZ - cZ \quad (5.6)$$

Die Koeffizienten entsprachen typischen Werten, d. h. $a=0,2$, $b=0,2$ und $c=10$. Das Rössler-System wird häufig für Testzwecke verwendet und zeigt die wichtigsten typischen Eigenschaften chaotischer Systeme: einen seltsamen Attraktor, Übergang ins Chaos durch Periodenverdopplung, Streckung und Faltung des Attraktors etc. Für die Simulation der eindimensionalen Zeitreihen wurde die Auslenkung des Attraktors in y-Richtung benutzt. Abbildung 5.4 zeigt an einem Beispiel Original und Surrogat.

Mittels des zweiseitigen t-Tests wurde geprüft, ob es zwischen der Gruppe der Originalzeitreihen und der Gruppe der Surrogate signifikante Unterschiede gab. Die Testergebnisse sind in Tabelle 5.2 zusammengefasst. Während sich die linearen Eigenschaften, welche durch die Zeit- und Frequenzbereichsparameter repräsentiert sind, in den Surrogaten bis auf *HF* nicht signifikant geändert haben, zeigte die Kompressionsentropie höchst signifikante Unterschiede zwischen Originaldaten und deren Surrogaten. Hiermit ist nachgewiesen, dass die Kompressionsentropie ein Maß ist, welches nichtlineare Eigenschaften erfasst. Die Erhöhung von H_c deutet auf eine Zerstörung der nichtlinearen Strukturen in den Surrogaten. Die leichte

Parameter	ORG	SUR	rel.F	t-Test
	MW±SD	MW±SD	[%]	p
meanNN	782±154	782±154	0,01	1,00
sdNN	38±13	39±13	-0,08	0,99
rmssd	22±7	19±6	10,83	0,26
P	538±378	498±337	7,49	0,72
VLF	209±180	200±148	4,33	0,86
LF	211±125	223±198	-5,93	0,81
HF	43±19	29±18	32,06	0,02
$H_c^{7,3,100}$	0,49±0,01	0,61±0,06	-23,87	1,72E-09

Tabelle 5.2: *Ergebnisse der Surrogate-Analyse zum Test der Kompressionsentropie auf nicht-lineare Eigenschaften. ORG - Originaldaten; SUR - Surrogate; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung;; rel.F - relativer Fehler.*

Signifikanz von HF beruht auf der nicht fehlerfreien Nachbildung der hochfrequenten Signalanteile durch die Surrogate. Die Ursachen liegen im AAF-T-Algorithmus begründet, welcher zur exakten Nachbildung ein unendlich langes, normalverteiltes Signal voraussetzt.

5.1.5 Korrelation der Kompressionsentropie mit Standardparametern

Im Anschluss wurde überprüft, in wie weit statistische Zusammenhänge zwischen den linearen Standardparametern und der Kompressionsentropie bestehen. Anhand der Daten eines Referenzkollektivs, welches aus 30-minütigen Herzfrequenz- und Blutdruckaufzeichnungen von 25 gesunden nichtschwangeren Probandinnen bestand, wurden entsprechende Korrelationsuntersuchungen durchgeführt. Hierzu fand der lineare Korrelationskoeffizient nach Pearson Anwendung. Zusätzlich wurde die Varianz der Parameter betrachtet.

$$var = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{\bar{x}} \cdot 100 \quad (5.7)$$

Die Korrelationsanalyse (Tabelle 5.3) zeigt einen starken statistischen Zusammenhang zwischen der Kompressionsentropie und den Standardparametern, welcher im Mittel bei $r = 0,76$ liegt. Die linearen und nichtlinearen Eigenschaften ändern sich folglich im gleichen Maße. Die relative Varianz, welche auf dem Gruppennittelwert bezogen wurde, zeigt, dass H_c diesbezüglich außerordentlich günstige Eigenschaften aufweist. Der Wert liegt mit 1,7 deutlich unter den Standardparametern, die im Mittel eine Varianz von 574 haben. H_c kann somit als ein sehr stabiles, robustes Maß für die Analyse der Herzfrequenzvariabilität betrachtet werden.

Parameter	r	var
meanNN	0,76*	1973
sdNN	0,86*	977
rmssd	0,88*	919
P	0,80*	67
VLf	0,73*	26
LF	0,71*	40
HF	0,74*	20
$H_c^{7,3,100}$	1,00	1,7

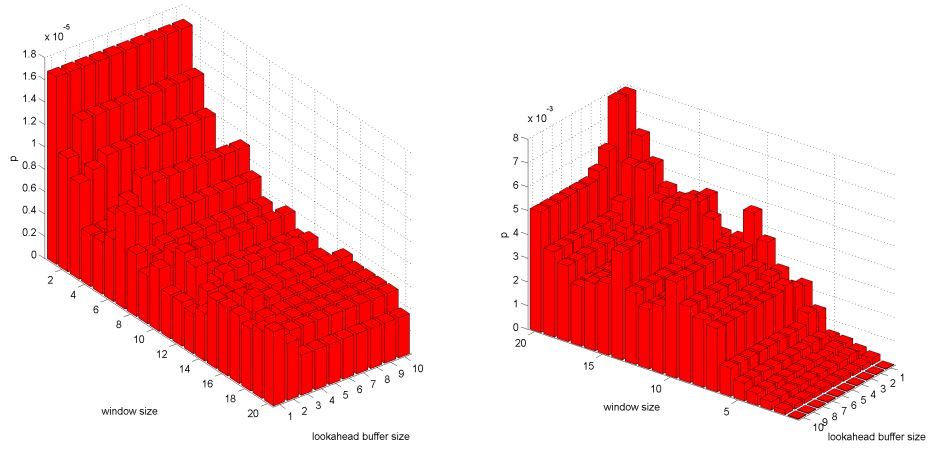
Tabelle 5.3: Ergebnisse der Korrelations- und Varianzuntersuchungen zwischen Standardparametern und der Kompressionsentropie. *r* - Korrelationskoeffizient; * - signifikante Korrelation ($p < 0.05$); *var* - normierte Varianz.

5.1.6 Anwendung der Kompressionsentropie zur Analyse kardiovaskulärer Veränderungen in der Schwangerschaft

Zum Abschluss der Untersuchungen zur neu entwickelten Methodik sollte überprüft werden, ob das Verfahren geeignet ist, Veränderungen der autonomen Regulation in der normotensiven Schwangerschaft im Vergleich zu normotensiven Nichtschwangeren zu erfassen, und somit einen Beitrag für die durchgeführte klinische Studie zur Quantifizierung kardiovaskulärer Regulationsvorgänge in der Schwangerschaft leisten kann. Es wurde hierfür entsprechend auf die im Rahmen der Studie akquirierten Daten zurückgegriffen (siehe Kapitel 6).

Neben den Herzfrequenzzeitreihen wurden auch die Zeitreihen des systolischen Blutdrucks komprimiert. Um die bei den ICD-Daten als Optimum gefundenen Window- und Lookahead-Buffer-Werte von $w = 7$ und $b = 3$ zu validieren, wurden die Zeitreihen mit den gleichen Parametervariationen von w und b , wie sie auch bei den ICD-Daten angewendet wurden, komprimiert. Abbildung 5.5 zeigt die Ergebnisse des u-Tests für den Vergleich beider Gruppen. Die Entropiewerte von den im vorangegangenen Abschnitt exemplarisch gewählten 3 Einstellungen sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst. Die Komprimierbarkeit der Herzfrequenzzeitreihen war bei normotensiven Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren reduziert und führte unabhängig von den Parametereinstellungen zu hochsignifikanten Unterschieden. Die Kurzzeitvariabilität ist in Bezug auf Redundanzen in der Schwangerschaft verringert.

Die Komprimierung der Blutdruckzeitreihen zeigte ebenfalls für alle Parametereinstellungen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die verminderte Komprimierbarkeit in der Gruppe der schwangerschaftsinduzierten Hypertoniem deutet auf eine erhöhte Blutdruckvariabilität im Vergleich zu den gesunden



(a) U-Testergebnisse der Kompressionsentropie der Herzfrequenz. (b) U-Testergebnisse der Kompressionsentropie des Blutdrucks.

Abbildung 5.5: Validierung der Parametereinstellungen zur Berechnung der Kompressionsentropie mittels Daten von Schwangeren.

Parameter	Nschw		Schw		p
	Median	IQA	Median	IQA	
$H_cBBI^{3,3,100}$	0,86	0,81-0,87	0,74	0,69-0,80	9,73E-06
$H_cBBI^{7,3,100}$	0,73	0,67-0,77	0,59	0,56-0,65	6,34E-06
$H_cBBI^{15,5,100}$	0,74	0,72-0,78	0,71	0,68-0,72	3,43E-04
$H_cSP^{3,3,1}$	0,61	0,55-0,64	0,48	0,45-0,51	5,33E-06
$H_cSP^{7,3,1}$	0,64	0,62-0,70	0,60	0,58-0,64	2,75E-03
$H_cSP^{15,5,1}$	0,56	0,52-0,61	0,51	0,49-0,55	3,10E-03

Tabelle 5.4: Vergleich der Kompressionsentropie der Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen bei Nichtschwangeren (Nschw) im Vergleich zu normotensiven Schwangeren (Schw). IQA - Interquartilabstand; p - u-Testergebnis.

Schwangeren und somit auf ein Defizit in der Blutdruckregulation hin. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Kompressionsentropie ein geeignetes Maß darstellt, mit dem sich Veränderungen in der autonomen Regulation in der Schwangerschaft quantifizieren lassen. Obwohl die bei den ICD-Daten als Optimum gefundenen Parametereinstellungen nicht bestätigt werden konnten, können mit den 3 in der Tabelle 5.4 aufgeführten Einstellungen wesentliche Dynamikbereiche abgedeckt werden. Folglich sollten sie parallel berechnet und berücksichtigt werden.

5.2 Interaktionsanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck

Da bei der Analyse von autonomen Regulationsvorgängen des kardiovaskulären Systems der Interaktionsanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck eine besondere Bedeutung zukommt, wurden, wie in Kapitel 4 beschrieben, bereits verschiedene signalanalytische Ansätze, die jeweils unterschiedliche Aspekte dieser Zusammenhänge quantifizieren, genutzt. Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurde ein auf dem Konzept der symbolischen Dynamik beruhendes Verfahren eingeführt, welches die Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck mittels der Analyse von Symbolsequenzen erlaubt. Durch eine grobe Kodierung der Fluktuationen in beiden Zeitreihen mit wenigen Symbolen können einige wesentliche Eigenschaften der Dynamik extrahiert werden, die auf eine übersichtliche, und damit leichter zu interpretierende Weise neue Einblicke in das Zusammenspiel beider Größen erlauben sollen und dabei auch gleichzeitig nichtlineare Verhaltensweisen berücksichtigen. Ein weiterer Vorteil dieses Ansatzes gegenüber anderen Verfahren besteht darin, dass er relativ Robust gegenüber Artefakten ist. Für die Auswertung der Symbolsequenzen wurden zwei verschiedene Ansätze gewählt. Zum einen wurden die Symbolsequenzen in kurze Wörter untergliedert und die Häufigkeit der Wörter bewertet (Joint Symbolic Dynamics Wortverteilungsmatrix), zum anderen wurden die Symbolsequenzen auf deren Skalierungseigenschaften hin untersucht (Joint Symbolic Dynamics Skalierungsexponenten).

5.2.1 Joint Symbolic Dynamics Wortverteilungsmatrix

Ausgangspunkt der Analyse ist der bivariate Vektor \mathbf{X} , welcher die Messwerte von Herzperiodendauer (BBI) und systolischem Blutdruck (SP) enthält:

$$\mathbf{X} = \{[x_n^{BBI}, x_n^{SP}]^T\}_{n=0,1..} \quad x \in R \quad (5.8)$$

Im ersten Schritt ist der Messwertvektor \mathbf{X} anhand einer geeigneten Transformationsvorschrift in einen bivariaten Symbolvektor \mathbf{S} zu überführen.

$$\mathbf{S} = \{[s_n^{BBI}, s_n^{SP}]^T\}_{n=0,1..} \quad s \in 0, 1 \quad (5.9)$$

Der Symbolvorrat umfasst, bedingt durch die Länge des Messwertvektors, je 2 Zeichen (siehe unten). Die Symboltransformation erfolgt wahlweise basierend auf den Schlag-zu-Schlag-Differenzen der BBI beziehungsweise des systolischen Blutdrucks oder basierend auf den Differenzen der BBI beziehungsweise des systolischen Blutdrucks bezüglich der rekursiv geschätzten Mittelwerte. Mit dem ersten Ansatz werden nur die unmittelbaren Veränderungen erfasst, die Vergangenheit der Prozesse spielt bis auf den vorangegangenen Herzschlag keine Rolle. Beim zweiten Ansatz erfolgt die Betrachtung der Herzfrequenz- und Blutdruckänderungen aus dem Blickwinkel des Gleichgewichtszustandes, welcher in Form eines rekursiv geschätzten Mittelwertes realisiert wird. Der Mittelwert wird hierbei ständig

angepasst, so dass Trends ausgeglichen werden können. Beide Varianten sind pragmatische Ansätze und erlauben eine Kodierung der wesentlichen Verhaltensweisen.

Symboltransformation basierend auf den Schlag-zu-Schlag-Differenzen Die Symboltransformation basierend auf den Schlag-zu-Schlag-Differenzen erfolgt nach folgender Beziehung [121]:

$$s^{BBI} = \begin{cases} 0 & : (x_n^{BBI} - x_{n+1}^{BBI}) \geq l^{BBI} \\ 1 & : (x_n^{BBI} - x_{n+1}^{BBI}) < l^{BBI} \end{cases} \quad (5.10)$$

$$s^{SP} = \begin{cases} 0 & : (x_n^{SP} - x_{n+1}^{SP}) \geq l^{SP} \\ 1 & : (x_n^{SP} - x_{n+1}^{SP}) < l^{SP} \end{cases} \quad (5.11)$$

Überschreiten die Differenzen der BBI beziehungsweise des systolischen Blutdrucks einen bestimmten Schwellwert l , so erfolgt eine Transformation der Veränderung in '0' beziehungsweise '1'. Um zu gewährleisten, dass sämtliche Veränderungen, d. h. der gesamte Prozess, in den Symbolvektor kodiert wird, wird l im Folgenden gleich Null gesetzt.

Symboltransformation basierend auf dem rekursiv geschätzten Mittelwert

Die Symboltransformation basierend auf dem rekursiv geschätzten Mittelwert erfolgt nach folgender Transformationsvorschrift:

$$s^{BBI} = \begin{cases} 0 & : (x_n^{BBI} - m_n^{BBI}) \geq l^{BBI} \\ 1 & : (x_n^{BBI} - m_n^{BBI}) < l^{BBI} \end{cases} \quad (5.12)$$

$$s^{SP} = \begin{cases} 0 & : (x_n^{SP} - m_n^{SP}) \geq l^{SP} \\ 1 & : (x_n^{SP} - m_n^{SP}) < l^{SP} \end{cases} \quad (5.13)$$

Überschreitet die Differenz zwischen dem aktuellen BBI beziehungsweise dem aktuellen systolischen Blutdruck und den rekursiv geschätzten Mittelwerten von Herzfrequenz bzw. Blutdruck den Schwellwert l , so wird diese Veränderung in die Symbolsequenz entsprechend als '0' oder '1' kodiert. Um wie im vorigen Ansatz eine Kodierung des gesamten Messwertvektors gewährleisten zu können, muss auch hier der Schwellwert Null gesetzt werden.

Der Vektor mit den rekursiv geschätzten Mittelwerten der BBI- beziehungsweise systolischen Blutdruckzeitreihe ist durch \mathbf{M} gegeben [122].

$$\mathbf{M} = \{[m_n^{BBI}, m_n^{SP}]^T\}_{n=0,1,..} \quad m \in R \quad (5.14)$$

Die Schätzung der jeweiligen aktuellen Mittelwerte m basiert auf Methoden der stochastischen Approximation.

$$m_{n+1} = m_n + c(x_{n+1} - m_n) \quad (5.15)$$

Durch die Verwendung eines Konstanten c wird eine rasche Signalanpassung auch bei Strukturbrüchen erreicht, die Konvergenzeigenschaft der Schätzung geht jedoch verloren. Gleichzeitig bestimmt die Größe von c die Anpassungsgeschwindigkeit. Der Schätzer verhält sich wie ein rekursiver Tiefpassfilter mit folgender Frequenzcharakteristik:

$$H_c(\lambda) = \frac{c}{1 - (1 - c)e^{-\frac{i2\pi\lambda}{v}}} \quad (5.16)$$

beziehungsweise der Übertragungsfunktion:

$$h_c(\lambda) = |H_c(\lambda)|^2 = \frac{c^2}{1 + (1 - c)^2 - 2(1 - c) \cos(\frac{2\pi\lambda}{v})} \quad (5.17)$$

Diese Funktion ist monoton fallend mit dem Maximum $h_c(0) = 1$ und dem Minimum $h_c(\frac{v}{2})$. Die Adaptionkonstante c hat einen unmittelbaren Einfluss auf die Bandbreite des Filters. Für eine bestimmte Bandgrenze λ_0 des rekursiven Mittelwertschätzers berechnet sich c zu:

$$c = \frac{2 \tan(\frac{\pi\lambda_0}{v})}{\tan(\frac{\pi\lambda_0}{v}) + \tan(\frac{\pi D}{2})} \quad (5.18)$$

In der obigen Gleichung entspricht v der Abtastrate des Signals. Die Gesamtleistung des gefilterten Signals im Frequenzbereich $0 - \lambda_0$ entspricht 100% der Leistung [123]. Im Folgenden sei D gleich 1.

Da die Zeitreihen des BBI beziehungsweise des systolischen Blutdrucks keinen äquidistanten Charakter besitzen, wird v näherungsweise aus dem Reziproken des mittleren BBI bestimmt.

$$v = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_n \quad (5.19)$$

Worttransformation Um die Kurzzeitdynamik der Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktionen quantifizieren zu können, wird der bivariate Symbolvektor \mathbf{S} als eine Folge von Wörtern w betrachtet. Die Wortlänge ist durch die Anzahl der gemessenen Ereignisse, d. h. durch die Länge des Symbolvektors begrenzt. Die maximal mögliche Anzahl verschiedener Worttypen lässt sich näherungsweise über die Beziehung zur Ermittlung der Häufigkeitsverteilung einer Stichprobe bestimmen. Die Anzahl der verschiedenen Klassen beziehungsweise Worttypen n_k entspricht:

$$n_k = \sqrt{n} \quad (5.20)$$

Bei einer geschätzten Länge des Symbolvektors von 2250 Werten, was der Standardaufzeichnungsdauer in der klinischen Studie (Kapitel 6) von etwa 30 min bei

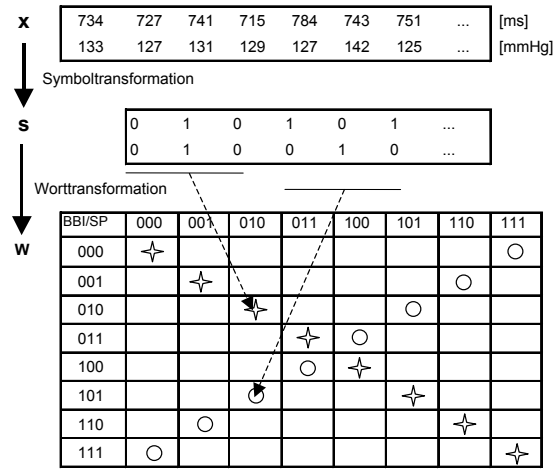


Abbildung 5.6: Schematische Darstellung des Verfahrens Joint Symbolic Dynamics ausgehend vom Messwertvektor \mathbf{X} über die Transformation in den Symbolvektor \mathbf{S} bis hin zur Bestimmung der Wortverteilungsmatrix \mathbf{W} . Stern: Worttypen mit symmetrischen Mustern; Kreis: Worttypen mit diametrischen Mustern

einer mittleren Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute entspricht, sind 47 verschiedene Klassen bzw. Worttypen zur Beschreibung der Dynamik möglich. In Anbetracht des Symbolalphabetes $[0,1]$ des bivariaten Vektors \mathbf{S} ist somit unter pragmatischen Gesichtspunkten (die obige Beziehung ist lediglich eine Schätzformel; die Länge des Symbolvektors variiert) eine maximale Wortlänge von 3 ($2^3 \cdot 2^3 = 64$) vertretbar.

Eine geeignete visuelle Darstellung der Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion lässt sich mit Hilfe der Wortverteilungsmatrix \mathbf{W} erreichen. Verfährt man nach der oben beschriebenen Vorgehensweise, so erhält man im Ergebnis eine 8x8-Matrix, in welcher sämtliche Möglichkeiten des Auftretens von BBI- und Blutdruckmustern zusammengefasst sind (siehe Abbildung 5.6). Abbildung 5.7 zeigt ein Beispiel für die Wortverteilung bei einer gesunden Nichtschwangeren.

Vergleich der Transformationsmethoden Um zu untersuchen, in wieweit sich die Symboltransformation basierend auf den Schlag-zu-Schlag-Differenzen von der Symboltransformation basierend auf den rekursiv geschätzten Mittelwerten unterscheidet, wurden mit beiden Verfahren Wortverteilungsmatrizen erzeugt und anschließend verglichen. Zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Matrizen fand der lineare Korrelationskoeffizient nach Pearson sowie ein u-Test Anwendung. Basis für die durchgeführten Analysen war ein Referenzdatensatz, welcher aus 30-minütigen Aufzeichnungen von EKG und Blutdruck bei 25 gesunden Nichtschwangeren bestand.

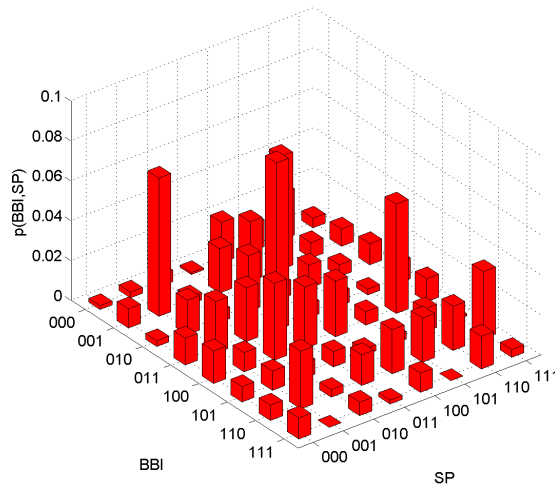


Abbildung 5.7: Beispiel der Wortverteilungsmatrix einer gesunden Probandin

Die Korrelationsuntersuchung zeigte im Ergebnis, dass ein starker linearer Zusammenhang zwischen beiden Wortverteilungsmatrizen und damit zwischen den Symboltransformationmethoden selbst besteht (siehe Tabelle 5.5). Die mittlere Korrelation lag bei $r=0,7$. Auch der durchgeführte u-Test (5.6) zeigte, dass es im Mittel keine signifikanten Unterschiede zwischen den relativen Worthäufigkeiten gibt ($p=0,2$). Betrachtet man jedoch die einzelnen Worttypen getrennt, so zeigen sich zum Teil hochsignifikante Unterschiede in deren relativen Häufigkeiten.

Die Transformationsvorschrift kann sich somit entscheidend auf die Repräsentation einzelner Worttypen auswirken und muss somit beim Vergleich verschiedener Ergebnisse Berücksichtigung finden. Da die Transformation ausgehend von den Schlag-zu-Schlag-Differenzen eine leichtere Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Baroreflexverhaltens erlaubt, wird im Folgenden dieser Ansatz genutzt.

Statistische Abhängigkeit zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckmustern

Das oben beschriebene Verfahren analysiert die relative Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von bestimmten Herzfrequenz- und Blutdruckmustern. Es liefert jedoch keine Aussage, ob das Auftreten rein zufällig erfolgt, oder dem gemeinsamen Auftreten eine Abhängigkeit zwischen beiden Größen zugrunde liegt. Im Folgenden wird zur Klärung dieser Frage ein Ansatz vorgestellt, mit dessen Hilfe eine statistische Prüfung der Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck vorgenommen werden kann.

Die statistische Unabhängigkeit zweier stochastischer Zeitreihen \mathbf{X} und \mathbf{Y} ist gegeben, wenn das Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten $p(x)$ und $p(y)$ gleich der

BBI \ SP	000	001	010	011	100	101	110	111
000	0,6	0,8	0,3	0,7	0,4	0,5	0,4	0,7
001	0,7	0,9	0,8	0,7	0,9	0,6	0,9	0,7
010	0,9	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,4	0,7
011	0,2	0,8	0,4	0,9	0,9	0,4	0,8	0,7
100	0,8	0,9	0,9	1,0	0,9	0,5	0,8	0,4
101	0,6	0,7	0,9	0,7	0,6	0,7	0,7	0,6
110	0,5	0,9	0,8	0,9	0,7	0,8	0,8	0,4
111	0,8	0,4	0,2	0,3	0,8	0,4	0,8	0,8

Tabelle 5.5: Korrelation der relativen Häufigkeit der Worttypen zwischen der auf den Schlag-zu-Schlag-Differenzen basierenden Transformationsvorschrift und der auf dem rekursiv geschätzten Mittelwert basierenden Transformationsvorschrift. Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

BBI \ SP	000	001	010	011	100	101	110	111
000	0,544	0,190	0,374	0,177	0,186	0,238	0,361	0,514
001	0,000	0,000	0,170	0,001	0,419	0,026	0,627	0,000
010	0,344	0,016	0,000	0,000	0,001	0,046	0,007	0,686
011	0,000	0,149	0,000	0,000	0,420	0,048	0,175	0,309
100	0,711	0,090	0,106	0,888	0,001	0,179	0,131	0,000
101	0,705	0,000	0,072	0,026	0,005	0,002	0,003	0,445
110	0,000	0,656	0,012	0,762	0,000	0,128	0,003	0,028
111	0,000	0,000	0,384	0,000	0,000	0,693	0,246	0,001

Tabelle 5.6: Ergebnisse des u-Tests zum Vergleich der beiden Symboltransformationsvorschriften. Korrigiertes Signifikanzniveau: $p < 0.00078$.

Verbundwahrscheinlichkeit $p(x, y)$ ist:

$$p(x, y) = p(x)p(y) \quad (5.21)$$

Dem entsprechend ist die Differenz zwischen dem Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten und Verbundwahrscheinlichkeit ein Maß für die Abhängigkeit zweier Zeitreihen. Ersetzt man die Wahrscheinlichkeiten durch die absolut gemessenen Häufigkeiten der Ereignisse, so erhält man als Differenz das Residuum ($b_{ij} - e_{ij}$). Die Variable b_{ij} entspricht hierbei der beobachteten Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens zweier Ereignisse, und e_{ij} der erwarteten Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens bei einer statistischen Unabhängigkeit.

$$e_{ij} = \frac{\text{Zeilensumme } i \cdot \text{Spaltensumme } j}{N} \quad (5.22)$$

Bei einer entsprechenden Normierung der Residuen kann die Nullhypothese: „Keine signifikante Häufung beziehungsweise Verminderung des gemeinsamen Auftretens der Ereignisse“ geprüft werden. Eine geeignete Normierung erfolgt mittels des Fuchs-Kenett-Ausreißertests (FKA-Test, Gleichung 5.23).

$$u_{ij} = \frac{b_{ij} - e_{ij}}{\sqrt{e_{ij} \cdot (1 - \text{Zeilensumme } i/N - \text{Spaltensumme } j/N + e_{ij}/N)}} \quad (5.23)$$

Die beim FKA-Test berechneten Prüfgrößen u_{ij} sind bei genügend großen Häufigkeiten, d. h. für mindestens 80 % aller erwarteten Ereignisse gilt: $e_{ij} > 5$, standardnormalverteilt und können mittels Standardnormalverteilungstabellen zufallskritisch bewertet werden.

Aufgrund der $r = I \cdot J$ Mehrfachtests ist zuvor eine Bonferoni-Korrektur des Signifikanzniveaus α durchzuführen.

$$\alpha^* = \alpha/r \quad (5.24)$$

Wendet man diese Verfahrensweise zur Beurteilung der einzelnen Worthäufigkeiten innerhalb der Wortverteilungsmatrix \mathbf{W} an, so entspricht b_{ij} der gemessenen Häufigkeit eines bestimmten Worttyps, und e_{ij} dem Produkt der Zeilen- und Spaltensumme an der Position des Worttyps in \mathbf{W} .

Um zufällige Signifikanzen durch die multiple, 8x8-fache Testung in \mathbf{W} auszuschließen, ergibt sich für ein gewähltes α -Niveau von 1 Prozent ein korrigiertes Signifikanzniveau α^* zu $0,01/64 = 0,00015625$.

Aus einer Tabelle zur Standardnormalverteilung ($\mu = 0$, $\sigma = 1$) entnimmt man für eine zweiseitige Fragestellung, d. h. nach einer zusätzlichen Halbierung von α^* , den kritischen Wert $u_{ij}=3,78$. Alle Testwerte, deren Betrag größer als 3,78 ist, lassen auf eine nicht durch bloßem Zufall zu erklärende Häufung beziehungsweise Verminderung des Worttyps schließen. Positive Werte für u_{ij} deuten hierbei auf mehr als zufälliges Auftreten des Worttyps hin, negative Werte für u_{ij} auf ein signifikant seltenes Auftreten des Worttyps.

Mit der beschriebenen Verfahrensweise kann somit für jede Zelle von \mathbf{W} überprüft werden, ob eine signifikante Abhängigkeit zwischen Herzfrequenz und Blutdruck vorliegt.

Die Richtung der Abhängigkeit, d. h. der Kopplung, lässt sich mit dem Bayes-Ansatz ermitteln. Die absolute Wahrscheinlichkeit ist durch die folgende Beziehung gegeben:

$$p(x, y) = p(x/y)p(y) = p(y/x)p(x) \quad (5.25)$$

Die bedingte Wahrscheinlichkeit $p(y/x)$, mit der das Ereignis x dem Ereignis y folgt beziehungsweise umgekehrt, ist gegeben durch:

$$p(y/x) = \frac{p(x, y)}{p(x)} \quad p(x/y) = \frac{p(x, y)}{p(y)} \quad (5.26)$$

BBI\SP	000	001	010	011	100	101	110	111
000	H	H	S		S		S	S
001	S	H	S	H	S		S	
010		S	H	H	S			
011	S	S	H	H	S	S	S	H
100	H	S	S	S	H		S	S
101		H		S		H	S	
110		S		S	H	S	H	S
111	S	S		S		S	H	H

Tabelle 5.7: Ergebnisse des FKA-Tests. Statistische Abhängigkeit der Herzfrequenz- und Blutdruckmuster. *H* - signifikant gehäuftes Auftreten; *S* - signifikant vermindertes Auftreten; *Fett* - Diagonalen der Matrix

Ist $p(y/x) > p(x/y)$, so löst das Ereignis y das Ereignis x aus, ist $p(y/x) < p(x/y)$, so löst das Ereignis x das Ereignis y aus.

Wendet man diesen Ansatz auf die Wortverteilungsmatrix an, so kann für alle im FKA-Test signifikanten Worttypen geprüft werden, ob sie wahrscheinlicher von der Herzfrequenz oder vom Blutdruck ausgelöst werden und erhält somit einen Hinweis über die Richtung der Interaktion.

Bestimmung der Interaktion zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckmustern bei Nichtschwangeren Anhand von 30-minütigen Herzfrequenz- und Blutdruckmessungen einer gesunden Referenzgruppe bestehend aus 25 Nichtschwangeren wurde exemplarisch untersucht, welche Worttypen innerhalb von **W**, auf einer direkten Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion beruhen, und in welche Richtung diese Kopplung verläuft. In Tabelle 5.7 sind die Ergebnisse des FKA-Tests zusammengefasst.

Die Ergebnisse des FKA-Tests zeigen, dass in 47 aller 64 Worttypen eine unmittelbare Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck zum Ausdruck kommt. Somit kann die Ausgangshypothese, dass mittels JSD Informationen über die Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion gewonnen werden können, bestätigt werden. Bei 17 Worttypen tritt eine über dem Zufall liegende Häufung auf, 30 der 64 Worttypen sind signifikant unterrepräsentiert. Alle Worttypen mit symmetrischen BBI und SP-Mustern treten gehäuft auf, alle signifikanten Worttypen mit diametrischen Mustern treten selten auf. Geht man davon aus, dass der kardiale Baroreflex der dominante Kurzzeit-Regulationsmechanismus ist, so ist dies ein Hinweis darauf, dass über die Diagonalen der Wortverteilungsmatrix das Baroreflexverhalten erfasst wird. Des weiteren ist eine hohe Symmetrie in der Verteilung der signifikanten Wörter in **W** sichtbar.

BBI\SP	000	001	010	011	100	101	110	111
000	SP	SP	BBI		SP		SP	SP
001	BBI	BBI	BBI	BBI	BBI		BBI	
010		SP	BBI	SP	SP			
011	BBI	BBI	BBI	BBI	BBI	BBI	BBI	BBI
100	SP	SP	BBI	BBI	BBI		BBI	BBI
101		SP		SP		BBI	SP	
110		BBI		BBI	BBI	BBI	BBI	BBI
111	SP	SP		SP		BBI	SP	SP

Tabelle 5.8: Bedingte Wahrscheinlichkeiten der signifikanten Worttypen. *BBI* - Worttyp wird vom Herzfrequenzmuster ausgelöst. *SP* - Worttyp wird vom Blutdruckmuster ausgelöst. *fett* - signifikant gehäuftes Auftreten.

Die Ergebnisse der Bestimmung der Interaktionsrichtung sind in Tabelle 5.8 zusammengefasst. Von den insgesamt 47 signifikanten Worttypen werden 29 durch das Herzfrequenzmuster und 18 Worttypen durch das Blutdruckmuster bedingt. Dies lässt darauf schließen, dass die Wechselwirkung von der Herzfrequenz auf den Blutdruck, also der mechanische Weg, sich über mehr verschiedene Muster ausdrückt, als die Wechselwirkung vom Blutdruck auf die Herzfrequenz, d. h. der Baroreflex. Um zu überprüfen, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem signifikant gehäuften beziehungsweise verminderten Auftreten von Worttypen und der Richtung der Kopplung gibt, wurde eine Kreuztabellierung durchgeführt (Tabelle 5.9) und der exakte Test nach Fisher angewendet [96]. Im Ergebnis konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, d. h. das signifikant gehäufte beziehungsweise verminderte Auftreten von Wörtern steht weder im allgemeinen Zusammenhang mit dem Einwirken der Herzfrequenz auf den Blutdruck, noch im allgemeinen Zusammenhang mit dem Einwirken des Blutdrucks auf die Herzfrequenz.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mittels statistischer Analysen detaillierte Informationen über die Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion aus der Wortverteilungsmatrix gewonnen werden können.

Maße zur Beurteilung der Wortverteilungsmatrix

Basierend auf den statistischen Abhängigkeiten sowie aufgrund von a-priori Annahmen über physiologische Wechselwirkungen wurden aus **W** Maße abgeleitet, welche eine grobe Charakterisierung der Wortverteilung erlauben. Mit Hilfe dieser wenigen, einfach zu berechnenden Maße können statistische Analysen für Gruppenvergleiche etc. durchgeführt werden.

Interaktionsrichtung	sign. Auftreten		
	Selten	Häufig	Gesamt
SP	7	11	18
BBI	10	19	29
Gesamt	17	30	47

Tabelle 5.9: Kreuztabelle zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen signifikant erhöhtem beziehungsweise verringertem Auftreten von Wörtern und der Richtung der Interaktion.

JSDshannon Shannon-Entropie berechnet über alle 64 Worttypen

$$JSDshannon = - \sum_{BBI,SP}^8 w_{BBI,SP} \log_2 w_{BBI,SP} \quad (5.27)$$

JSDsym summierte Wahrscheinlichkeit aller symmetrischen Worttypen; entspricht einer Diagonalen der Wortverteilungsmatrix und kann als Baroreflexaktivität gedeutet werden; Wörter treten in der Regel gehäuft auf

JSDdiam summierte Wahrscheinlichkeit aller diametrischen Worttypen; entspricht einer Diagonalen der Wortverteilungsmatrix und kann als Fehlen von Baroreflexaktivität gedeutet werden; Wörter treten in der Regel selten auf

JSDFW Anzahl der Wörter, die mit einer relativen Häufigkeit kleiner als 0,005 innerhalb der Wortverteilungsmatrix auftreten

5.2.2 Joint Symbolic Dynamics Skalierungsexponenten

Aufgrund der statistischen Einschränkungen ist das oben eingeführte Verfahren bei den standardisiert durchgeführten 30-minütigen Messungen in der Lage, die Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktionen über nur vier Herzperioden zu erfassen. Sollen über dieses Zeitintervall hinausgehende Wechselwirkungen erfasst werden, muss der methodische Ansatz modifiziert werden. Bei dem vorgestellten Verfahren wird hierfür der Skalierungsexponent des trendbereinigten Symbolvektors berechnet, welcher Auskunft über die Langzeitkorrelation [77] innerhalb der Symbolsequenz liefert und somit zu einer erweiterten Beschreibung der Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion beitragen soll.

Der Messvektor \mathbf{X} , welcher die Zeitreihen der BBI und der systolischen Blutdruckwerte enthält,

$$\mathbf{X} = \{[x_n^{BBI}, x_n^{SP}]^T\}_{n=0,1..} \quad x \in R \quad (5.28)$$

wird zunächst wieder in eine Symbolsequenz \mathbf{S} transformiert:

$$\mathbf{S} = \{s_n^T\}_{n=0,1..} \quad s \in -1, 0, 1 \quad (5.29)$$

Die Transformationsvorschrift wird hierzu wie folgt gewählt:

$$s_n = \begin{cases} -1 & : (x_n^{BBI} - x_{n+1}^{BBI}) > l^{BBI} \wedge (x_n^{SP} - x_{n+1}^{SP}) > l^{SP} \\ 1 & : (x_n^{BBI} - x_{n+1}^{BBI}) < l^{BBI} \wedge (x_n^{SP} - x_{n+1}^{SP}) < l^{SP} \\ 0 & : sonst \end{cases} \quad (5.30)$$

Unter der a-priori Annahme, dass eine Blutdruckerhöhung bei gleichzeitiger Herzfrequenzreduzierung einem bradykarden Baroreflex entspricht und eine Blutdruckverringerung bei gleichzeitiger Herzfrequenzerhöhung einem tachykarden Baroreflex, werden diese Muster in die Symbole '-1' beziehungsweise '1' transformiert. Sämtliche anderen Verhaltensweisen werden mit dem Symbol '0' kodiert (Der Schwellwert l sei jeweils Null).

Im nächsten Schritt wird der Symbolvektor \mathbf{S} kumulativ im Vektor \mathbf{R} aufsummiert.

$$r_{n+1} = r_n + s_{n+1} \quad (5.31)$$

\mathbf{R} beschreibt somit den Weg, den \mathbf{S} während der Messzeit zurücklegt (Random-Walk-Konzept), und gibt Auskunft über den dynamischen Verlauf der baroreflexbedingten Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion.

Darauf folgend wird eine trendbereinigte Varianzanalyse von \mathbf{R} durchgeführt (Detrended Fluctuation Analysis, siehe Kapitel 4). \mathbf{R} wird hierzu in Segmente der Länge n zerlegt. Für jedes dieser Segmente wird mittels einer linearen Regressionsfunktion $r_n(k)$ der Trend berechnet (siehe Abbildung 5.8). Anschließend wird der Trend von der Ausgangsfunktion $r(k)$ subtrahiert und aus der Differenz das Root-Mean-Square berechnet:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [r(k) - r_n(k)]^2} \quad (5.32)$$

Wie in Kapitel 4 beschrieben, zeigt die doppelt-logarithmische Darstellung von $F(n)$ gegen n bei Systemen mit fraktalen Eigenschaften einen linearen Zusammenhang und gilt der Anstieg der Funktion als ein Maß für die Langzeitkorrelation. Abbildung 5.8 zeigt an einem Beispiel die Random-Walk-Funktion \mathbf{R} sowie die Funktion $F(n)$ zur Berechnung der Skalierungsexponenten α_1 und α_2 .

Die Skalierungsfunktion von Symbolvektoren Anhand der 30-minütigen Messungen der 27 Probanden des Referenzkollektivs wurden die Skalierungsfunktionen der Symbolvektoren untersucht. Das bei der DFA-Analyse von Herzfrequenzzeitreihen gefundene Crossoverphänomen [77], d. h. der Knick in der Skalierungsfunktion bei einer Segmentlänge von etwa 16 Schlägen, zeigte sich auch bei dem hier vorgestellten Verfahren zur Analyse der Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion (Abbildung 5.8 d). Der Knick steht in unmittelbarem Zusammenhang mit

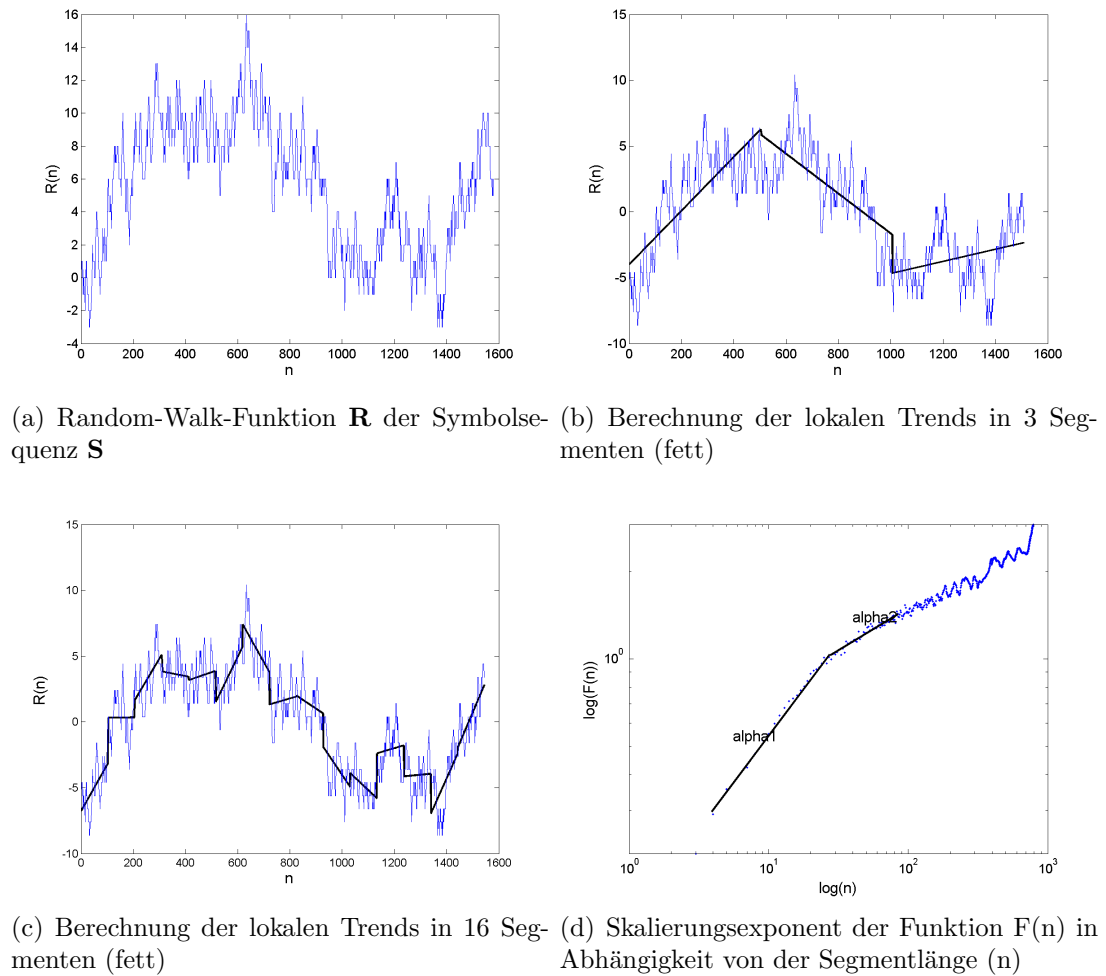


Abbildung 5.8: Berechnung der Skalierungsexponenten α_1 und α_2 (d) aus der Random-Walk-Funktion (a) durch die schrittweise Variation der Segmentlängen (b und c)

der Atmung, welche bei den geringen Segmentlängen zu einer baroreflexbedingten hohen Korrelation führt [77].

Es ist somit erforderlich, die Skalierungsfunktion mittels zwei linearer Funktionen anzunähern und hieraus zwei getrennte Skalierungsexponenten α_1 und α_2 zu bestimmen. Die Segmentlängenbereiche wurden entsprechend den von Peng et al. [77] vorgeschlagen Werten gewählt, d. h.

JSD α_1 Anstieg der Regressionsgeraden im Bereich $n=4$ bis $n=16$

JSD α_2 Anstieg der Regressionsgeraden im Bereich $n=16$ bis $n=64$.

Der untere Bereich der Skalierungsfunktion ($JSD\alpha_1$) hatte bei den Gesunden im Gruppenmittel einen Anstieg von $= 0,60 \pm 0,14$, der obere Teil ($JSD\alpha_2$) einen

Parameter	Wert
JSDsym	$0,15 \pm 0,01$
JSDdiam	$0,16 \pm 0,01$
JSDshannon	$3,85 \pm 0,07$
JSDFW	14 ± 3
$\text{JSD}\alpha_1$	$0,39 \pm 0,01$
$\text{JSD}\alpha_2$	$0,33 \pm 0,02$

Tabelle 5.10: Parameterwerte der Joint Symbolic Dynamics von zwei unabhängigen Gaußschen Prozessen. (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Anstieg von $= 0,33 \pm 0,06$. Folglich beschränkt sich der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Blutdruck im Wesentlichen auf die durch $\text{paraJSD}\alpha_1$ erfassten hoch- und niederfrequenten Signalanteile (HF und LF), was auch den aus der Kreuzspektralanalyse gewonnenen Erkenntnissen entspricht (kardialer und vasomotorischer Baroreflex; siehe Kapitel 2 und 3).

5.2.3 Tests mit simulierten Daten

JSD-Parameter von unkorrelierten linearen Gaußschen Prozessen

Mit Hilfe von zwei Gaußschen Prozessen wurde untersucht, wie sich zwei zufällige unabhängige lineare Prozesse auf die hier vorgestellten Joint Symbolic Dynamics Parameter auswirken. Anhand der sich hieraus ergebenden Werte kann abgeschätzt werden, in welchem Bereich die Parameterwerte bei reinem Rauschen liegen, und somit kann rückgeschlossen werden, in wieweit die in realen Daten gemessenen Parameterwerte deterministische Strukturen beinhalten. Die generierten Rauschvektoren (20 Realisierungen) hatten eine Länge von 2000 Werten, was in etwa der Vektorlänge der 30-minütigen Standardmessungen von Herzfrequenz und Blutdruck entspricht, für welche das Verfahren primär entwickelt wurde. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 5.10 zusammengefasst.

Die Skalierungsexponenten $\text{JSD}\alpha_1$ beziehungsweise $\text{SD}\alpha_2$ liegen deutlich unter dem der Brownschen Molekularbewegung ($\alpha = 0,5$), welche in diesem Sinn als kumulative Summierung eines Gaußschen Prozesses aufgefasst werden kann. Die Abweichungen liegen darin begründet, dass bei dem hier vorgeschlagenen Ansatz nicht ein Gaußprozess direkt analysiert wird, sondern die vom Gaußprozess erzeugte Symbolsequenz.

Tests auf Nichtlinearität mittels Surrogat-Analyse

Um zu überprüfen, in wie weit JSD nichtlineare Eigenschaften misst, wurden Surrogate eingesetzt. Als Ausgangsdaten dienten die Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen der Referenzgruppe. Es ist nachgewiesen, dass die kardiovaskuläre Regulation auch nichtlineare Prozesseigenschaften aufweist [24, 62, 63, 82, 64]. Somit stellt die Surrogat-Analyse von echten Messzeitreihen ein geeignetes Mittel für den Test auf Nichtlinearität dar.

Zur paarweisen Generierung der Surrogate wurde ein von Schreiber et al. vorgeschlagener Algorithmus zur Erzeugung multivariater Ersatzdaten verwendet [120]. Das Verfahren basiert auf dem Ansatz der Amplitude Adjusted Fourier-Transformation, d. h. einer Surrogaterzeugung im Frequenzbereich. Bei der hierfür notwendigen Randomisierung der Phasen werden die relativen Phasen zwischen Herzfrequenz- und Blutdrucksignal beibehalten, so dass die linearen Abhängigkeiten zwischen beiden Zeitreihen bestehen bleiben.

Zur Validierung der Surrogate entsprechend der Nullhypothese wurden neben den zu testenden JSD-Parametern auch die klassischen linearen Parameter im Zeit- und Frequenzbereich analysiert. Im Zeitbereich wurde die Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Herzfrequenz und Blutdruck berechnet und als Parameter das Maximum der Funktion $R(\tau_{max})$ bei der entsprechenden Verschiebung τ_{max} sowie die rechts- und linksseitigen Abfälle dR_{rechts}/dt bzw. dR_{links}/dt bestimmt. Mittels der Spektralanalyse wurden die mittleren Kohärenzen in den verschiedenen Spektralbändern bestimmt (C_{UVLF} , C_{LF} , C_{HF}). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.11 zusammengefasst.

Die aus der Kreuzkorrelationsfunktion und Kohärenzfunktion extrahierten Parameter zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Originaldaten und Surrogaten und lassen darauf schließen, dass die linearen Eigenschaften in den Surrogaten erhalten blieben. Die JSD-Parameter zeigen bis auf JSD_{sym} signifikante Veränderungen in den Surrogaten und messen folglich nichtlineare Eigenschaften der Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion. Der nichtsignifikant veränderte Parameter JSD_{sym} misst hauptsächlich Baroreflexverhalten, d. h. bei einem Blutdruckabfall ein Ansteigen der Herzfrequenz beziehungsweise umgekehrt. Diese Veränderungen verlaufen weitestgehend linear, so dass sie in den Surrogaten beibehalten werden. Auch die auf dem Skalierungsexponenten basierenden Parameter $JSD\alpha_2$ und $JSD\alpha_2$ zeigen keine signifikanten Veränderungen. Es ist zu beachten, dass der Parameter $JSD\alpha_2$ mehr oder weniger Rauschen misst, da der Gruppenmittelwert gleich dem von einem Gaußschen Prozess ist.

Parameter	ORG	SUR	t-Test
	MW \pm SD	MW \pm SD	p
C_{UVLF}	0.23 ± 0.11	0.23 ± 0.12	n.s.
C_{LF}	0.44 ± 0.11	0.42 ± 0.12	n.s.
C_{HF}	0.42 ± 0.16	0.40 ± 0.17	n.s.
τ_{max}	-1.6 ± 9.7	-2.1 ± 8.4	n.s.
$R(\tau_{max})$	0.33 ± 0.12	0.33 ± 0.12	n.s.
dR_{rechts}/dt	0.034 ± 0.038	0.038 ± 0.043	n.s.
dR_{links}/dt	-0.027 ± 0.020	-0.033 ± 0.036	n.s.
JSDSym	0.32 ± 0.16	0.29 ± 0.14	n.s.
JSDDiam	0.045 ± 0.077	0.051 ± 0.055	*
JSDshannon	3.40 ± 0.25	3.66 ± 0.22	***
JSDFW	36 ± 7	45 ± 8	***
JSD α_1	0.60 ± 0.14	0.60 ± 0.11	n.s.
JSD α_2	0.33 ± 0.06	0.34 ± 0.06	n.s.

Tabelle 5.11: Ergebnisse der Surrogat-Analyse zum Test der Joint Symbolic Dynamics auf nichtlineare Eigenschaften. ORG - Originaldaten; SUR - Surrogate; MW - Mittelwert; SD - Standardabweichung. $*$ = $p < 0.05$; $***$ = $p < 0.001$

5.2.4 Korrelation zwischen JSD-Parametern und anderen Verbundanalyseverfahren

Um zu überprüfen, in wieweit die auf dem Verfahren der Joint Symbolic Dynamics beruhenden Parameter zusätzliche Informationen liefern, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es wurden hierzu die linearen Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den JSD-Parametern und den Parametern der Kohärenzanalyse, der Baroreflexsensitivität, der Kreuzkorrelationsfunktion sowie der Kreuztransinformationsfunktion berechnet. Die Analysen basieren auf den 25 Messungen des Referenzkollektivs nichtschwangerer Probandinnen.

In Tabelle 5.12 sind die Ergebnisse zusammengefasst. Der Vergleich der JSD-Parameter mit den Kohärenzparametern (C_{UVLF} , C_{LF} , C_{HF}) zeigte, dass es hier bis auf C_{HF} nur marginale statistische Zusammenhänge gab. Die Ursache liegt vermutlich darin begründet, dass die JSD-Parameter nur kurze Signalabschnitte untersuchen, welche im HF-Bereich der Spektren repräsentiert sind. Zwischen den JSD-Parametern und der tachykarden beziehungsweise bradykarden Baroreflexsensitivität (t -slope, b -slope) gab es keine signifikante Korrelation. Obwohl beide Domänen stark vom Baroreflexverhalten geprägt sind, messen sie doch unterschiedliche Eigenschaften. Während die Baroreflexsensitivität die Stärke des

Parameter	JSDsym	JSDdiam	JSDFW	JSDshannon	JSD α_1
C_{UVLF}	0,32	0,07	-0,25	-0,19	-0,37
C_{LF}	0,22	-0,07	0,15	-0,27	0,12
C_{HF}	0,77*	-0,56*	-0,61*	-0,74*	-0,43*
t-slope	0,17	0,01	-0,04	-0,03	0,04
b-slope	0,34	0,06	0,15	-0,13	-0,11
$\tau_{I_{max}}$	-0,41*	0,28	-0,38	0,37	0,28
I_{max}	0,13	-0,18	0,06	-0,01	-0,02
$dI_{rechts}/d\tau$	0,42*	-0,22	0,06	-0,16	-0,37
$dI_{links}/d\tau$	-0,20	0,02	-0,22	0,07	0,28
$\tau_{R_{max}}$	-0,61*	0,37	-0,45*	0,45*	0,44*
R_{max}	0,25	-0,15	0,07	0,01	-0,07
$dR_{rechts}/d\tau$	0,30	-0,25	0,00	-0,18	-0,13
$dR_{links}/d\tau$	0,05	-0,13	0,11	-0,12	-0,03

Tabelle 5.12: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den JSD-Parametern und den anderen Verbundanalyseverfahren. Signifikante Korrelationswerte ($p < 0.05$) sind mit * markiert.

Anstiegs zwischen den Baroreflexmustern in der Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihe misst, betrachten die JSD-Parameter eher die Häufigkeit der Muster, d. h. die Häufigkeit der Baroreflexreaktionen.

Die Parameter der Kreuzkorrelations- beziehungsweise Kreuztransinformationsfunktion zeigten bis auf I_{max} , $\tau_{R_{max}}$ und $dI_{rechts}/d\tau$ nur geringe Korrelationen mit den JSD-Parametern. Vergrößert sich die Verschiebung der maximalen Korrelation beziehungsweise Transinformation zwischen Herzfrequenz und Blutdruck ($\tau_{R_{max}}$ beziehungsweise $\tau_{I_{max}}$), so nimmt die relative Häufigkeit der symmetrischen Worttypen und die Entropie in der Wortverteilungsmatrix ab. Geht man davon aus, dass der kardiale Baroreflex die Ursache der Interaktion ist, so könnte bei einer verzögerten Reaktion beziehungsweise bei hohen Herzfrequenzen eine Verschiebung in der Synchronisation zwischen Herzfrequenz- und Blutdrucksymbolen auftreten, d. h. nicht das aktuelle, sondern das darauf folgende Herzfrequenzsymbol repräsentiert die Baroreflexreaktion.

Insgesamt betrachtet zeigen die Korrelationsuntersuchungen, dass die JSD-Parameter durchaus zusätzliche Informationen zum Interaktionsverhalten von Herzfrequenz und Blutdruck liefern. Obwohl mit zwei linearen Parametern ein gewisser statistischer Zusammenhang besteht, konnte mit der Surrogat-Analyse bereits nachgewiesen werden, dass die JSD-Parameter zusätzlich nichtlineare Abhängigkeiten berücksichtigen.

Parameter	CON		SIH		p
	Median	IQA	Median	IQA	
JSDsym	0,24	0,17 - 0,31	0,16	0,13 - 0,26	0,05
JSDdiam	0,034	0,017 - 0,044	0,045	0,026 - 0,080	0,03
JSDshannon	3,53	3,41 - 3,63	3,64	3,53 - 3,77	0,02
JSDFW	25	20 - 29	20	16 - 24	0,01
JSD α_1	0,60	0,55 - 0,69	0,66	0,55 - 0,75	0,14

Tabelle 5.13: Ergebnisse des Vergleichs der Joint Symbolic Dynamics Parameter bei gesunden Schwangeren (CON) und Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH). IQA - Interquartilabstand; p - u-Testwerte

5.2.5 Anwendung der JSD zur Analyse kardiovaskulärer Veränderungen in der Schwangerschaft

Wie bei der Kompressionsentropie sollte auch hier untersucht werden, in wie weit das neu eingeführte Verfahren geeignet ist, um Veränderungen der autonomen Regulation in der Schwangerschaft zu quantifizieren. Anhand der Daten der klinischen Studie wurden die Joint Symbolic Dynamics Parameter bei gesunden Schwangeren und Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter berechnet und verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.13 zusammengefasst.

Sämtliche Parameter bis auf JSD α_1 zeigen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Verglichen mit den gesunden Schwangeren ist bei Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie der Anteil symmetrischer Worttypen reduziert und der Anteil von diametrischen Worttypen erhöht. Dies deutet auf eine verringerte Baroreflexregulation bei SIH. Die erhöhte Shannon-Entropie sowie die verringerte Anzahl von seltenen Wörtern entspricht einer höheren Unordnung in der Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion und weist ebenfalls auf eine verringerte Baroreflexregulation hin.

Die neu eingeführte Methode ist somit geeignet, um Veränderungen in der kardiovaskulären Regulation zu quantifizieren.

6 Analyse kardiovaskulärer Zeitreihen in der normotensiven und hypertensiven Schwangerschaft

6.1 Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität in der Schwangerschaft

Wie in Kapitel 2 bereits ausführlich beschrieben wurde, hat die Schwangerschaft Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Um diesen Einfluss zu quantifizieren, beziehungsweise um mögliche Veränderungen bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zu erkennen, wurden mit Hilfe von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilitätsanalysen die kardiovaskulären Reflexe getestet. Ein Überblick ist in [124] gegeben. Neben Analysen der spontanen Herzfrequenz- und Blutdruckfluktuationen unter Ruhebedingungen wurden auch Provokationstests der kardiovaskulären Reflexe durchgeführt, wie der Orthostasetest, bei dem sich die Patientin aus einer Ruhelage in eine aufrechte Position begeben und dort verweilen muss (aktives Stehen), das Valsalva-Manöver, bei dem der intrathorakale und intraabdominale Druck abrupt durch das Ausatmen gegen einen Widerstand erhöht werden, und der Cold-Pressor-Test, bei dem die Hand der Patientin kurzzeitig in Eiswasser gelegt wird, und somit eine Vasokonstriktion und schmerzbedingte Hypothalamus-Reflexe ausgelöst werden.

Sowohl der Vergleich der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität zwischen Nichtschwangeren und normotensiven Schwangeren, als auch der Vergleich zwischen normotensiven Schwangeren und Patientinnen mit Präeklampsie zeigte in den verschiedenen Studien und den verschiedenen Tests keine konsistenten Ergebnisse [124].

Aufgrund dieser teilweise widersprüchlichen Ergebnisse war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Veränderung der kardiovaskulären Regulation im Schwangerschaftsverlauf longitudinal zu erfassen, um so pathologische Verläufe analysieren zu können und gleichzeitig die Möglichkeit einer Früherkennung der Präeklampsie zu prüfen. Die durchgeführte Studie kann in vier Komplexe gegliedert werden:

- Vergleich der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität beziehungsweise deren Interaktion sowie der Morphologie der peripheren Blutdruckkurve bei normotensiven Schwangeren zu Beginn der zweiten Schwangerschaftshälfte mit der von gesunden Nichtschwangeren.
- Vergleich der analysierten Parameter von normotensiven Schwangeren mit denen von Schwangeren mit verschiedenen Hypertonieformen.

- Erstellung eines Profils des Verlaufs der Variabilitätsparameter in der zweiten Schwangerschaftshälfte bei der normotensiven Schwangerschaft und Vergleich mit hypertensiven Schwangerschaften.
- Vergleich der Variabilitätsparameter komplikationsfreier normotensiver Schwangerschaften mit denen von normotensiven Schwangerschaften, welche später einen präeklampsischen Verlauf nehmen. Äußert sich eine künftige Präeklampsie vorzeitig in den Variabilitätsparametern und wird sie damit vorhersagbar?

Die Ergebnisse der Teiluntersuchungen wurden im Zusammenhang mit den Beobachtungen der anderen Autoren diskutiert.

6.2 Methoden

6.2.1 Datenerfassung und Vorverarbeitung

Der für die Studie gewählte messtechnische Ansatz basiert vollständig auf nichtinvasiven Verfahren, welche keinerlei Risiko für die Patientinnen beinhalten. Der verwendete Messaufbau bestand aus dem 16-kanaligen 24-Bit Biosignalverstärkermesssystem Porti16* (Abtastrate: 1600 Hz), welches über einen Lichtwellenleiter mit einem Notebook† zur Datenspeicherung verbunden war. Es wurden ein hochaufgelöstes EKG (modifizierte x-y-z-Ableitung nach Frank) und der nichtinvasive kontinuierliche fingerarterielle Blutdruck mit dem Portapres M2-Blutdruckmonitor‡(Abtastrate: 100 Hz) registriert. Die Messung erfolgte jeweils am Mittelfinger der linken Hand. Das Messprinzip beruht auf der **volume-clamp**-Methode nach Penaz [125], welches von Wesseling um Kalibrierungskriterien erweitert wurde [34]. Das Verfahren wurde vielfach validiert [126, 32]. Bedingt durch Messprinzip und Messort können unter anderem die im folgenden aufgeführten Faktoren die Messgenauigkeit des Gerätes beeinflussen [31]:

- Extremitäten-Temperatur: Kalte Hände führen zu stark kontrahierten Arterien [127].
- Vasokonstriktion: kann durch bestimmte Medikamente und pathologische Zustände, wie Schock ausgelöst werden [128].
- Raynaud-Phänomen: Vasospasmen der Fingerarterien [129].
- Schwingungen: können durch die integrierte Servoregelung des Gerätes ausgelöst werden.
- „Peaked waves“: Mehrgipfeligkeit im Signal aufgrund kontrahierter Fingerarterien.
- Bewegungsartefakte: Durch schnelle Handbewegungen können Kalibrierim-

*Twente Medical Systems, Niederlande

†DELL, USA

‡TNO Biomedical Instrumentation, Niederlande

pulse ausgelöst werden, die zu einer Erhöhung beziehungsweise Erniedrigung der Messwerte führen.

Den bei Frauen häufig auftretenden kalten Händen und der damit verbundenen übermäßigen Kontraktion der Fingerarterien wurde mit einer entsprechenden Massage der Finger entgegengewirkt. Messungen, die durch die oben genannten Faktoren offensichtlich beeinflusste Messungen waren, wurden verworfen.

Die Schwangeren wurden standardisiert jeweils vormittags, unter Ruhebedingungen in schräger Seitenlage liegend, über eine Dauer von 30 Minuten gemessen. Durch diese passive Analyse der autonomen Regulation konnten Komplikationen weitestgehend ausgeschlossen werden. In einzelnen Fällen gestaltete sich jedoch das ruhige Liegen über 30 Minuten als schwierig, insbesondere in den letzten Schwangerschaftstagen. Die Schwangeren bewegen sich hier reflexartig, um das Vena Cava Syndrom [18], d. h. das Abdrücken der Hohlvene durch den Feten, zu vermeiden. Hinzu kommen die Bewegungen des Feten selbst, welche zu einer gewissen Unruhe bei der Mutter führen.

Die Untersuchungen entsprachen den Richtlinien der Deklaration von Helsinki der World Medical Association* (Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind). Es lagen ein Gutachten der Ethikkommission sowie Einverständniserklärungen aller Patientinnen vor. Ausschlusskriterien für die Studie waren Mehrlingsschwangerschaften, Herz-Rhythmusstörungen und Diabetes mellitus. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt an 248 Schwangeren über 780 Messungen durchgeführt.

Aus den kontinuierlich gemessenen EKG- und Blutdrucksignalen wurden die Herzfrequenz- sowie die systolischen und diastolischen Blutdruckzeitreihen extrahiert. Der physiologisch exakte Wert zur Bestimmung der Herzfrequenz ist die P-Welle. Aufgrund von deren ungünstiger Signalausprägung, d. h. einer geringen Amplitude und eines breiten Maximums, wurde statt dessen auf die Detektion der R-Zacken zurückgegriffen, welche eine hinreichend genaue Bestimmung der Herzfrequenz erlaubt [12]. Die Ermittlung der systolischen und enddiastolischen Blutdruckwerte erfolgte mit dem kommerziell erhältlichen Beatfast-Softwarepaket[†]. Extrasystolen und Artefakte wurden mit einem auf Varianzabschätzung basierenden Algorithmus entfernt und interpoliert. Für eine detaillierte Beschreibung des Filteralgorithmus sei auf [130] verwiesen. Alle Zeitreihen wurden vor der Auswertung visuell überprüft. Messungen, die kürzer als 15 Minuten waren oder aufgrund von Artefakten über mehr als insgesamt 5 % interpoliert werden mussten, wurden verworfen.

*<http://www.wma.net/e/>

[†]TNO Biomedical Instrumentation, Niederlande

6.2.2 Variabilitäts- und Interaktionsanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck

Zur Beurteilung der autonomen kardiovaskulären Regulation in der Schwangerschaft wurden mit den Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen verschiedene, oben beschriebene Variabilitätsanalysen durchgeführt. Neben den im Kapitel 5 vorgestellten neu entwickelten Parametern H_c , JSD_{sym} , JSD_{diam} , $JSD_{shannon}$, JSD_{FW} und $JSD\alpha_1$ wurden klassische lineare Parameter der Zeit- und Frequenzbereichsanalyse angewendet [12]. Für Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen wurde folgende Parameter berechnet:

- $meanNN$
- $sdNN$
- $rmssd$
- VLF
- LF
- HF
- LF/HF
- LF_n

Die Kennzeichnung der Blutdruckvariabilitätsparameter erfolgte durch ein dem Namen vorgestelltes 'b'. Zusätzlich wurden nichtlineare Parameter der symbolischen Dynamik [131, 82] bestimmt. Es wurde die relative Häufigkeit von Sequenzen bestehend aus 6 aufeinanderfolgenden Herzfrequenzwerten mit einer Schlag-zu-Schlag-Differenz > 20 ms ($PHVAR20$) und von Sequenzen bestehend aus 6 aufeinanderfolgenden Blutdruckwerten mit Schlag-zu-Schlag-Differenzen < 5 mmHg ($bPLVAR5$) bestimmt.

Zur Analyse der Baroreflexsensitivität wurde die **Duale Sequenzmethode** genutzt [104]. Neben den tachykarden und bradykarden Anstiegen ($t-slope$, $b-slope$) wurden die Häufigkeiten der Sequenzen mit einem Anstieg größer 5 ms/mmHg ($T5..50$, $B5..50$) bestimmt.

Aus der Kreuzkorrelations- beziehungsweise -transinformationsfunktion wurden die Maxima R_{max} bzw. I_{max} und die entsprechenden τ_{Rmax} bzw. $\tau_{I_{max}}$ bestimmt. Zusätzlich wurden die maximalen linksseitigen bzw. rechtsseitige Abfälle $dR_{links}/d\tau$, $dR_{rechts}/d\tau$, $dI_{links}/d\tau$, $dI_{rechts}/d\tau$ gemessen.

6.2.3 Analyse der peripheren Blutdruckmorphologie

Mit dem Ziel einer Quantifizierung der endothelialen Dysfunktion bei Präeklampsie [36], welche sich in dem peripheren arteriellen System (Gefäßwiderstand) äußert und sich damit in der durch ihr modulierten Blutdruckkurve ausdrücken sollte, wurde eine Morphologie-Analyse der peripheren kontinuierlichen Blutdruckkurve durchgeführt. Das Verfahren wurde bereits im Rahmen der Diplomarbeit des Autors erarbeitet [132] und basiert auf der Vermessung von Amplituden, Anstiegen,

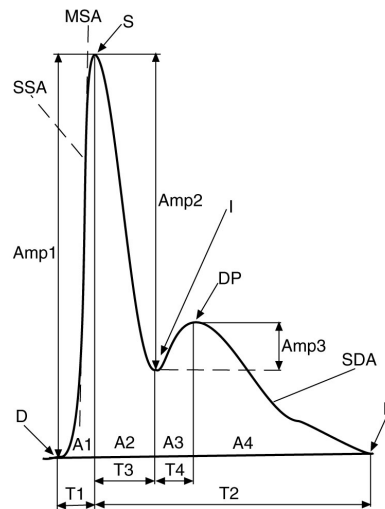


Abbildung 6.1: Extrahierte Parameter der peripheren Blutdruckkurve. Basiskennwerte: *S* - maximaler systolischer Blutdruck; *I* - Blutdruck im Augenblick der Inzisierung; *DP* - maximaler Blutdruck innerhalb der dikroten Welle; *D* - Minimaler enddiastolischer Blutdruck

Zeitintervallen und Flächen (Abbildung 6.1) [133, 134]. Es wurden auf Schlag-zu-Schlag-Basis die in Tabelle 6.1 aufgeführten Parameter automatisch extrahiert und anschließend gemittelt:

6.2.4 Statistische Auswertung

Aufgrund der zum Teil recht geringen Gruppengrößen sowie der nicht immer zu gewährleistenden Normalverteilung wurde auf robuste, nichtparametrische und somit verteilungsfreie Methoden zurückgegriffen. Für die deskriptive Statistik wurden jeweils Median sowie Interquartilabstände berechnet. Für die explorative Datenanalyse wurde im Fall von zwei zu vergleichenden Gruppen der U-Test angewendet, bei mehr als zwei zu vergleichenden Gruppen der Kruskal-Wallis-Test bzw. der Friedman-Test. Alle diese Tests basieren auf Rangsummen. Sämtliche Messwerte werden hierfür ihrer Reihenfolge nach aufsteigend sortiert, wobei die entsprechende Gruppenzugehörigkeit vermerkt wird. Anschließend werden für alle Gruppen die Rangsummen R_n berechnet. Anhand der Rangsummen wird überprüft, ob die Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen (Nullhypothese).

Zur Erhöhung der Trennfähigkeit der Variabilitätsparameter in Bezug auf die Präeklampsie-Früherkennung wurde ein multivariater statistischer Ansatz gewählt, welcher mit dem Ziel einer Maximierung der Fläche unter der Receiver-Operator-Characteristics-Kurve (ROC) durch die Kombination von bis zu 4 Parametern einen optimalen Klassifizierer bildet [135]. Für jeden einzelnen der 4 Parameter werden hierzu die Cut-off-Werte schrittweise verändert und gleichzei-

Parameter	Einheit	Definition
Amp1	mmHg	Druckdifferenz zwischen S und D
Amp2	mmHg	Druckdifferenz zwischen S und IZ
Amp3	mmHg	Druckdifferenz zwischen S und DP
T1	ms	Zeitintervall zwischen D und S
T2	ms	Zeitintervall zwischen S und D
T3	ms	Zeitintervall zwischen S und I
T4	ms	Zeitintervall zwischen I und DP
SSA	mmHg/ms	Steilster Anstieg zwischen D und S
MSA	mmHg/ms	Mittlerer Anstieg zwischen D und S
SDA	mmHg/ms	Steilster Anstieg zwischen DP und D
A1	mmHg*s	Fläche zwischen D und S
A2	mmHg*s	Fläche zwischen S und I
A3	mmHg*s	Fläche zwischen I und DP
A4	mmHg*s	Fläche zwischen DP und D
Aall	mmHg*s	Gesamtfläche

Tabelle 6.1: Extrahierte Parameter der Blutdruckkurvenformanalyse

tig analysiert, in wieweit durch eine geeignete Kombination der Cut-off-Werte eine korrekte Klassifizierung erfolgen kann. Der Ansatz stellt keine Anforderungen bezüglich der Parameterverteilung und ist somit ein einfaches, robustes Verfahren. Um die Güte des Klassifizierers hinsichtlich der Vorhersage eines Merkmals, d. h. der Krankheit, zu beurteilen, wurden die Kennwerte Sensitivität und Spezifität berechnet. Die Sensitivität ist das Verhältnis von korrekt negativ getesteten Fällen zur Gesamtheit der negativen Fälle. Die Spezifität ist das Verhältnis von korrekt positiv getesteten Fällen zur Gesamtheit der positiven Fälle. Der Zusammenhang zwischen Spezifität und Sensitivität eines Klassifiziers wird in der ROC-Kurve dargestellt. Hieraus lässt sich für eine gewünschte Spezifität die gleichzeitig erreichbare Sensitivität ablesen bzw. umgekehrt. Die Gesamtfläche unter der Kurve ist somit ein globales Maß für die Güte des Klassifiziers. Eine Fläche von 1 entspricht einer perfekten Trennung, d. h. einer Sensitivität von 1 bei einer gleichzeitigen Spezifität von 1.

6.3 Vergleich Nichtschwangerer mit normotensiven Schwangeren

6.3.1 Probanden

Es wurden die Daten von 25 gesunden Nichtschwangeren (Nschw) mit denen von 27 gesunden Schwangeren (Schw), welche zwischen der 18.-22. Schwangerschaftswoche gemessen wurden, verglichen. Das Alter war in beiden Gruppen vergleichbar (Nschw vs. Schw: 28(24 – 30) vs. 29(23 – 31) Jahre).

6.3.2 Ergebnisse

Die signifikant veränderten Parameter des Vergleichs von normotensiven Schwangeren (zu Beginn der zweiten Schwangerschaftshälfte mit der Gruppe von gesunden Nichtschwangeren sind in Tabelle 6.2 zusammengefasst.

Herzfrequenzvariabilität Die Herzfrequenzvariabilität der Schwangeren zeigte im Vergleich zu Nichtschwangeren massive Veränderungen. Die mittlere Herzfrequenz war signifikant erhöht und die Variabilität insgesamt verringert (*sdNN* und *rmssd*). Die Spektraldarstellung zeigte bei den Schwangeren reduzierte Werte in allen drei Frequenzbändern (*VLF*, *LF*, *paraHF*), jedoch keine signifikanten Veränderungen in den Verhältnissen von LF- und HF-Leistung (*LF/HF* bzw. *LFn*). Ebenso war *PHVAR20* die Kompressionsentropie bei Schwangeren reduziert.

Blutdruckvariabilität Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck war zu Beginn der 2. Schwangerschaftshälfte nicht verändert. Der Parameter *brmssd* deutet jedoch auf eine geringere Variabilität bei Schwangeren, während die Spektralanalyse eine Leistungserhöhung im LF- und HF-Band zeigte. Die Kompressionsentropie war bei den Schwangeren signifikant reduziert.

Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion Die mittels Sequenzmethode berechnete Baroreflexsensitivität war bei den Schwangeren reduziert (*t-slope* und *b-slope*), ebenso die Anzahl tachykarder Baroreflexsequenzen. Die Interaktionsanalyse durch die JSD-Verfahren deutet ebenfalls auf eine reduzierte Baroreflexaktivität (*JSDsym* und *JSD α_1*).

Blutdruckkurvenmorphologie Die Analyse der peripheren Blutdruckkurvenmorphologie zeigte, dass die Amplitude des Druckpulses (*Amp1*) bei den Schwangeren nicht erhöht war, die Gesamtfläche jedoch signifikant verringert. Gleichzeitig war die systolische Anstiegssteilheit der Kurve bei den Schwangeren leicht reduziert (*SSA*).

Parameter	NSchw		Schw		p
	Median	IQA	Median	IQA	
meanNN	871	784-1043	725	678-771	***
sdNN	76	58-94	36	31-43	***
rmssd	59	39-75	18	14-28	***
VLF	375	216-633	174	131-257	**
LF	304	119-516	110	85-178	***
HF	221	95-479	76	41-181	**
PHVAR20	0,13	0,06-0,21	0,00	0,00-0,01	***
H_c	0,73	0,67-0,77	0,59	0,54-0,65	***
brmssd	2,7	2,2-3,7	2,0	1,7-2,5	***
bLF	2,9	1,2-4,3	3,9	2,6-6,568	0,06
bHF	0,4	0,2-0,9	0,7	0,5-0,921	*
bH_c	0,64	0,62-0,70	0,60	0,58-0,63	**
b-slope	19	15-23	10	7-12	***
t-slope	23	15-26	9	7-13	***
T5..50	56	40-88	36	21-51	***
JSDsym	0,39	0,29-0,47	0,33	0,19-0,40	*
$JSD\alpha_1$	0,55	0,51-0,63	0,63	0,55-0,69	*
Aall	16694	13336-22868	12921	11968-14522	***
SSA	1,17	0,95-1,45	1,00	0,85-1,15	0,06

Tabelle 6.2: Vergleich der signifikanten Variabilitätsparameter zwischen gesunden Nichtschwangeren (NSchw) und gesunden Schwangeren in der 18.-22. Schwangerschaftswoche (Schw). Median, Interquartilabstände und U-Testergebnisse.

6.3.3 Diskussion

Wie zu erwarten, zeigten sich bei den Schwangeren im Vergleich zu den Nichtschwangeren aufgrund der Adaption des kardiovaskulären Systems deutliche Veränderungen in den Variabilitätsparametern. Die mittlere Herzfrequenz war bereits zu Beginn der 2. Schwangerschaftshälfte erhöht. Hintergrund dieser Erhöhung ist offenbar die Vergrößerung des Herzzeitvolumens zur optimalen Nähr- bzw. Sauerstoffversorgung des Feten [18]. Einhergehend mit der erhöhten Herzfrequenz nahm deren Variabilität ab. Die Spektralanalyse zeigte eine signifikante Leistungsreduzierung in allen Frequenzbereichen. Dies entspricht auch den in [136] und [137] gefundenen Ergebnissen. In einigen anderen Studien wurden bei der Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität nur die LF- und HF-Leistungen, bzw. deren Verhältnis, betrachtet. Während einheitlich eine Abnahme der HF-Leistung festgestellt

wurde [138, 19, 139], sind die Angaben zur LF-Leistung und damit zum LF/HF-Verhältnis kontrovers. Ein erhöhtes LF/HF fand man in [19, 139, 138, 140], während in [141, 137] und [136] eine Reduzierung bzw. [142] keine Veränderung festgestellt wurden. Die eigenen Analysen zeigten weder bei LF/HF noch bei LFn signifikante Veränderungen zu Beginn der 2. Schwangerschaftshälfte und deuten auf eine unspezifische Abnahme der Variabilität. Da die Herzfrequenzvariabilität insgesamt stark vermindert ist, scheint eine Zuordnung der LF- und HF-Frequenzbänder zu sympathischer bzw. vagaler Aktivität, wie sie von vielen Autoren durchgeführt wird, als schwierig. Die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse könnten aber auch in den leicht verschiedenen Studiendesigns begründet liegen (Zeitpunkt der Messung, Art der Schätzung des Leistungsdichtespektrums, Gruppengrößen, Wahl der statistischen Tests). Da die Leistungen in den Frequenzbändern außerdem individuell sehr stark variieren, kann es insbesondere beim einem Verhältnisparameter wie LF/HF zu hohen Varianzen kommen.

Die zu Beginn der 2. Schwangerschaftshälfte im Vergleich zu Nichtschwangeren nicht signifikant veränderten mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte entsprechen dem allgemeinen Erkenntnisstand [18]. Der beobachtete Anstieg der HF-Leistung der Blutdruckvariabilität bei den Schwangeren könnte in der Erhöhung des Atemzugvolumens in der Schwangerschaft begründet liegen, welche zu erhöhten hochfrequenten Blutdruckschwankungen führt. Die reduzierte Variabilität der Schlag-zu-Schlag-Differenzen ($brmssd$) und der Kompressionsentropie (bH_c) könnte in der aufgrund des vermehrten vaskulären Volumens erhöhten Anspannung des Gefäßsystems begründet liegen, welche zu weniger Fluktuationen führt. In anderen Studien wurden in der Blutdruckvariabilität sowohl keine Veränderungen [142], als auch eine Erhöhung festgestellt [19].

Die Reduzierung der Baroreflexsensitivität, welche vermutlich in der erhöhten Herzfrequenz in Verbindung mit dem vergrößerten vaskulären Volumen (erhöhte Last des Herzes) begründet liegt, wird dagegen von vielen anderen Autoren bestätigt [140, 143, 19, 144, 20].

Die gefundene Verminderung der Fläche unter der Blutdruckkurve (A_{all}) bei gleich bleibender Amplitude ($Amp1$) ist vermutlich ebenfalls auf die erhöhte Herzfrequenz zurückzuführen, die leicht verringerte maximale Anstiegssteilheit der Blutdruckkurve (SSA) könnte vom reduzierten peripheren Gefäßwiderstand während der Schwangerschaft herrühren [35].

6.4 Kreuzsektionale Analyse hypertensiver Schwangerschaften

6.4.1 Patienten

Es wurden 19 Schwangere mit chronischer Hypertonie (CH), 18 Patientinnen mit Schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH), 44 Patientinnen mit Präeklampsie (PE), sowie ein Kontroll-Kollektiv 80 gesunder Schwangerer (CON) analy-

Gruppe	CON	CH	SIH	PE
Fallzahl (n)	80	19	18	44
Alter (Jahre)	28 (24-31)	27 (24-32)	30 (27-33)	27 (22-31)
SSW (Woche)	35 (32-37)	34 (25-38)	36 (31-37)	32 (30-36)

Tabelle 6.3: Anzahl der Patientinnen in der kreuzsektionalen Schwangerschaftsanalyse. CON - normotensive Schwangere; CH - Schwangere mit chronischer Hypertonie; PIH - Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie; PE - Schwangere mit Präeklampsie; SSW - Schwangerschaftswoche.

siert. Alter und Schwangerschaftswoche waren in allen Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 6.3). Die Klassifikation der Patienten erfolgte nach den Richtlinien der **Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy** [145]. Die Diagnostik zum Zeitpunkt der Messung wurden sechs Wochen nach der Entbindung verifiziert.

6.4.2 Ergebnisse

Die zwischen den verschiedenen Gruppen signifikant unterschiedlichen Parameter sind in Tabelle 6.4 (Mediane und Interquartilabstände) und Tabelle 6.5 (Testergebnisse) zusammengefasst.

Herzfrequenzvariabilität Der Kruskal-Wallis-Test zeigte signifikante Unterschiede in der mittleren Herzfrequenz zwischen den untersuchten Gruppen. Bei den Präeklampsien war die mittlere Herzfrequenz am geringsten und bei schwangerschaftsinduzierten Hypertonien am höchsten. Der Vergleich von jeweils zwei Gruppen mittels des U-Tests zeigte signifikante Unterschiede zwischen SIH und CON bzw. PE sowie zwischen PE und CH.

Keiner der anderen Herzfrequenzvariabilitätsparameter war im Kruskal-Wallis-Test signifikant verändert.

Blutdruckvariabilität Die mittleren systolischen und diastolischen Blutdrücke unterschieden sich zwischen den Gruppen signifikant. Die höchsten Werte wiesen die Präeklampsien auf, welche sich von allen anderen Gruppen signifikant unterschieden. Einzig zwischen Schwangeren mit chronischer Hypertonie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die Zeitbereichsparameter *snn* und *rmssd* sowie die Frequenzbereichsparameter *LF* und *HF* waren bei allen Hypertoniegruppen erhöht, zeigten aber keine Unterschiede innerhalb der verschiedenen Hypertonieformen. Allein der auf die Gesamtleistung normierte Frequenzbereichsparameter *LF/P* zeigte auch innerhalb

Parameter	CON			CH			SIH			PE		
	Median	IQA		Median	IQA		Median	IQA		Median	IQA	
meanNN	673	612-760		658	613-699		614	560-656		727	628-796	
smeanNN	117	111-130		131	122-148		129	118-142		154	131-168	
dmeanNN	70	65-79		73	69-89		76	61-88		86	76-100	
bsdm	7,8	6,9-8,9		9,1	8,1-11,5		8,5	7,2-10,6		8,6	7,5-10,4	
brnssd	2,5	2,1-2,8		3,1	2,5-3,4		2,9	2,3-3,4		3,1	2,8-3,6	
bLF/P	0,19	0,16-0,24		0,20	0,14-0,23		0,25	0,16-0,33		0,26	0,20-0,36	
bLF	6	4-8		9	5-12		13	6-17		10	5-16	
bHF	1	0,7-1,5		1,5	0,9-2,4		1,8	0,8-2,9		1,3	0,8-2,4	
bHc	0,63	0,59-0,65		0,65	0,63-0,69		0,67	0,60-0,69		0,67	0,63-0,71	
b-slope	7,8	6,2-10,2		6,4	5,3-7,8		6,0	4,7-8,1		6,7	5,6-8,8	
t-slope	6,9	5,7-9,6		6,0	5,2-7,3		5,4	4,2-6,8		6,4	4,9-9,3	
Amp1	48	43-54		51	48-64		52	46-59		64	54-74	
Aall	11,2	9,2-13,3		12,8	10,7-14,5		10,8	9,8-14,3		18,0	13,3-20,4	

Tabelle 6.4: Variabilitätsparameter der kreuzsektionalen Schwangerschaftsanalyse (Median und Interquartilsabstand (IQA) der signifikant unterschiedlichen Parameter). CON - normotensive Schwangere; CH - Schwangere mit chronischer Hypertonie; PIH - Patientinnen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie; PE - Schwangere mit Präeklampsie; Alle Parameter laut obiger Definition. smeanNN - mittlerer systolischer Blutdruck; dmeanNN - mittlerer diastolischer Blutdruck; alle anderen Blutdruckvariabilitätsparameter sind durch ein vorgestelltes „b“ gekennzeichnet.

Parameter	KWT	CON-CH	CON-SIH	CON-PE	CH-SIH	CH-PE	SIH-PE
meanNN	**	n.S.	*	n.S.	n.S.	*	**
smeanNN	***	***	*	***	n.S.	**	**
dmeanNN	***	*	n.S.	***	n.S.	**	*
bsdnn	**	**	n.S.	0,01	n.S.	n.S.	n.S.
brmssd	***	**	*	***	n.S.	n.S.	n.S.
bLF/P	***	n.S.	*	***	n.S.	**	n.S.
bLF	***	n.S.	**	***	n.S.	n.S.	n.S.
bHF	**	*	**	**	n.S.	n.S.	n.S.
bHc	***	**	*	***	n.S.	n.S.	n.S.
b-slope	**	*	**	n.S.	n.S.	n.S.	n.S.
t-slope	**	*	**	n.S.	n.S.	n.S.	n.S.
Amp1	***	*	*	***	n.S.	**	**
Aall	***	n.S.	n.S.	***	n.S.	**	***

Tabelle 6.5: Testergebnisse des Vergleichs der verschiedenen Schwangerschaftshypertonieformen untereinander und mit Gesunden. KWT - Kruskal-Wallis-Test; n.s. - nicht signifikant; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

der Hypertoniegruppen Unterschiede. Im Vergleich zu den chronischen Hypertonien war der Parameter bei Präeklampsien signifikant erhöht.

Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion Sowohl die bradykarde als auch die tachykarde Baroreflexsensitivität war zwischen den Gruppen im Kruskal-Wallis-Test signifikant unterschiedlich. Der Vergleich der jeweiligen Gruppen miteinander zeigte, dass alle Hypertonien im Vergleich mit CON reduzierte Werte aufzeigten. Innerhalb der Hypertoniegruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Blutdruckkurvenmorphologie Die Blutdruckamplitude war bei allen hypertensiven Schwangeren im Vergleich mit normotensiven Schwangeren erhöht. Auffälligerweise unterschied sich die Blutdruckamplitude bei PE von allen anderen Hypertonieformen durch eine zusätzliche Erhöhung. Ein ähnliches Bild zeigte die Gesamtfläche unter der Kurve, welche bei PE im Vergleich zu allen anderen zusätzlich erhöht war, sich aber in den anderen Gruppen nicht voneinander unterschied.

6.4.3 Diskussion

Die durchgeführte Analyse zeigte, dass sich die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen im Vergleich zu den Gesunden in ihren Variabilitätsparametern und damit in ihrem kardiovaskulären Regulationsverhalten signifikant unterscheiden. Einhergehend mit dem erhöhten mittleren Blutdruck bei den hypertensiven

Schwangerschaften kommt es zu einer erhöhten Blutdruckvariabilität (*brmssd*, *bLF*, *bHF*). Die Spektralanalyse erlaubte jedoch keine Differenzierung der Unterschiede zwischen normotensiven Schwangeren und hypertensiven Schwangeren bezüglich der Sympathikus- bzw. Vagusaktivität, da entweder alle relevanten Frequenzbänder (im Blutdruck), oder keines (in der Herzfrequenz) signifikant verändert waren.

Die Erhöhung der von *bLF* und *bHF* bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie im Vergleich zu Gesunden wurde in einer anderen Studie ebenfalls beschrieben [137]. Die dort gleichzeitig gemessene Erhöhung der Herzfrequenzvariabilität im HF-Band zeigte sich in den vorliegenden Daten jedoch nicht.

In Studien, in welchen die Variabilitätsparameter von Gesunden mit denen von Präeklampsien verglichen wurden, fand man bei Präeklampsie in der Herzfrequenzvariabilität eine reduzierte HF-Leistung bei unveränderter LF-Leistung [142], eine reduzierte HF-Leistung bei erhöhtem *LF/HF* [138], oder auch ein unverändertes Spektrum [146]. Die Resultate der vorliegenden Analyse entsprechen also am ehesten den Ergebnissen in [146]. Des weiteren wurde in einer Studie eine reduzierte Baroreflexsensitivität bei Präeklampsie festgestellt [144], welche in der vorliegenden Analyse nur beim Vergleich von Gesunden mit chronischer Hypertonie bzw. schwangerschaftsinduzierter Hypertonie gefunden wurde. In [20] wurde sowohl bei Präeklampsie als auch bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie eine reduzierte Baroreflexsensitivität festgestellt.

Wie bei dem im vorigen Abschnitt durchgeführten Vergleich von Schwangeren mit Nichtschwangeren, können auch hier die gefundenen Diskrepanzen teilweise im Studiendesign begründet liegen. Insbesondere bei den hypertensiven Erkrankungen kann es aufgrund unterschiedlicher Ausschlusskriterien (Definition von Präeklampsie, Arrhythmien, etc.) zu variierenden Ergebnissen kommen. Ein endgültiges, gut validiertes Ergebnis bezüglich den mit der Erkrankung einhergehenden Veränderungen in den Variabilitätsparametern steht demnach noch aus. Nur durch weitere Analysen an möglichst großen homogenen Kollektiven könnte ein allgemeiner Schluss gezogen werden.

Zwischen den verschiedenen Hypertonieformen selbst waren nur geringe Unterschiede sichtbar, die auf ein tendenziell unterschiedliches Regulationsverhalten deuten, im Detail aber schwer zu interpretieren sind. In einer Studie, in der die mittleren systolischen und diastolischen Blutdrücke bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie verglichen wurden, fand man, wie die vorliegenden Daten bestätigen, eine signifikante Erhöhung bei Präeklampsie [147]. Des weiteren wurde auch in einer anderen Studie festgestellt, dass die Baroreflexsensitivität zwischen schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie nicht verschieden ist [20].

Am auffälligsten in den vorliegenden Daten war die Veränderung der Blutdruckkurvenmorphologie bei Präeklampsie. Eine Ursache der vergrößerten peripheren Blutdruckkurvenamplitude bei Präeklampsie könnte die endotheliale Dysfunktion

sein [36], welche zu einem erhöhten peripheren Widerstand führt. Durch das steifere Gefäßsystem könnte die vom Herz ausgehende Pulswelle weniger gedämpft werden und so an einem peripheren Messort, wie dem Finger, relativ größer erscheinen. Einen weiteren Hinweis auf das bei Präeklampsie veränderte Gefäßsystem gibt der Parameter LF/P der Blutdruckvariabilität, der auf eine modifizierte Vasomotorik (Mayerwellen) deutet. Der Anteil der Vasomotorik an der gesamten Blutdruckvariabilität ist hier signifikant vergrößert. Aufgrund des bereits erhöhten peripheren Widerstandes hat offenbar die Blutdruckregulation mittels der Vasomotorik einen relativ großen Effekt. Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang mit der bei Präeklampsie gestörten Angiotensin II-Unempfindlichkeit des Gefäßsystems bzw. der gesteigerten Bildung von vasokonstriktiven Substanzen [37, 38].

6.5 Longitudinale Analyse hypertensiver Schwangerschaften

6.5.1 Patienten

Zur Analyse der Variabilitätsparameter im Schwangerschaftsverlauf wurden im vierwöchigen Abstand, mit der 20. Woche beginnend und mit der Entbindung endend, Wiederholungsmessungen durchgeführt. Die Auswertung der longitudinalen Untersuchungen erfolgte innerhalb der Patientengruppen, bei denen mindestens 10 Messungen pro Schwangerschaftsabschnitt vorhanden waren. Es wurden nur Schwangere in die Analyse eingeschlossen, von denen mindestens in 3 Untersuchungsabschnitten Messungen vorlagen. Hierdurch konnten zwar die Fallzahlen erhöht werden, gleichzeitig jedoch der Friedman-Test nicht angewendet werden, welcher für Messwiederholungen und damit für die Fragestellung prädestiniert ist. An den zum Teil recht kleinen, vollständig gemessenen Subgruppen wurden Vergleichsuntersuchungen zwischen Friedman-Test und Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Im Wesentlichen waren die Ergebnisse beider Tests vergleichbar, so dass zur Erhöhung der Fallzahlen und damit der statistischen Aussagekraft der Kruskal-Wallis-Test bevorzugt wurde.

Der vorhandene Datenpool erlaubte eine longitudinale Analyse der Variabilitätsparameter in der zweiten Schwangerschaftshälfte von komplikationsfreien normotensiven Schwangerschaften und Schwangeren mit chronischer Hypertonie. Innerhalb der normotensiven Schwangerschaften wurde zwischen Schwangeren mit normaler (CON) und reduzierter utero-plazentarer Perfusion (RUPP) unterschieden. Die utero-plazentare Perfusionsstörung wurde mittels Doppler-Ultraschall diagnostiziert [1]. Es wurden nur Schwangere in die Analyse aufgenommen, die während des Verlaufs neben der ursprünglichen Diagnose keine weiteren Komplikationen erlitten, wie beispielsweise eine Pfropfung (Pfropfhypertonie und Pfropfpräeklampsie).

Die Anzahl der Messungen innerhalb der fünf betrachteten Schwangerschaftsabschnitte sind für alle drei Gruppen in Tabelle 6.6 zusammengefasst.

Schwangerschaftswoche	Bereich	CON	RUPP	CH
		N=36	N=15	N=16
GW20	18-22	27	12	10
GW24	23-26	33	14	14
GW28	27-30	34	15	16
GW32	31-34	29	12	13
GW37	35-*	27	12	12

Tabelle 6.6: Anzahl der Patienten und Messungen in der longitudinalen Schwangerschaftsanalyse. CON - normotensive Schwangere; RUPP - normotensive Schwangere mit reduzierter utero-plazentarer Perfusion; CH - Schwangere mit chronischer Hypertonie; GW - Gestationswoche; *-Entbindung.

6.5.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse der longitudinalen Analyse der relevanten Variabilitätsparameter für die Gruppe der gesunden Schwangeren, der Schwangeren mit utero-plazentarer Perfusionsstörung und der Schwangeren mit chronischer Hypertonie sind in den Tabellen 6.7, 6.8 und 6.9 zusammengefasst.

Herzfrequenzvariabilität Die Herzfrequenzvariabilität im Verlauf der Schwangerschaft ist bei CON durch eine Erhöhung der Herzfrequenz bei gleichzeitiger Abnahme der Variabilität charakterisiert. Im Zeitbereich wird dies durch den Parameter *rmssd* deutlich. Im Frequenzbereich kommt es zu einer Erhöhung der Leistung im VLF-Band sowie einer Verschiebung der sogenannten sympatho-vagalen Balance in Richtung des Sympathikus-Anteiles, was sich in einer Erhöhung der Parameter *LF/HF* bzw. *LFn* ausdrückt. Die Kompressionsentropie reduzierte sich signifikant während des Schwangerschaftsverlaufes.

Der Schwangerschaftsverlauf bei den Patientinnen mit utero-plazentarer Perfusionsstörung zeigte dagegen in keinem Herzfrequenzvariabilitätsparameter eine signifikante Änderung.

Die Schwangeren mit chronischer Hypertonie zeigten ein ähnliches Verhalten wie die Gesunden. Die Veränderungen waren jedoch nicht so stark ausgeprägt. Die Betrachtung des Frequenzbereichs machte ein unterschiedliches Verhalten im VLF-Band sichtbar. Bei CH kam es im Gegensatz zur Kontrollgruppe zu keiner entsprechenden Leistungserhöhung.

Blutdruckvariabilität Der mittlere systolische Blutdruck veränderte sich während der Schwangerschaft bei CON nicht. Die Zeitbereichsparameter zeigten keine Veränderung, während es in den verschiedenen Frequenzbändern zu einer Leistungserhöhung kam. Des weiteren erhöhte sich der diastolische Blutdruck im Schwangerschaftsverlauf.

Parameter	GW20		GW24		GW28		GW32		GW37		KWT
	Median	QA	Median	QA	Median	QA	Median	QA	Median	QA	
MeanNN	720	677-766	689	634-739	670	605-730	632	584-670	648	573-690	***
rmsd	18	13-27	19	10-24	14	11-19	13	8-19	13	10-20	**
VLF	173	128-252	158	122-249	245	152-297	243	193-411	368	209-561	***
LF/HF	1,36	0,81-2,66	1,39	0,94-2,71	2,17	1,42-3,44	2,55	1,87-4,32	2,80	2,02-3,48	***
LFN	0,58	0,45-0,72	0,58	0,48-0,73	0,68	0,59-0,77	0,72	0,65-0,81	0,74	0,67-0,78	***
bVLF	8,4	5,7-17,4	13,4	8,0-20,7	15,9	9,1-21,9	14,1	9,5-26,5	18,1	10,9-25,4	**
bLF	4,0	2,6-6,3	4,7	3,2-6,7	4,8	3,5-7,8	6,9	4,1-10,8	6,1	5,0-10,2	**
bHF	0,7	0,5-0,9	0,8	0,5-1,0	0,7	0,6-0,9	0,8	0,5-1,2	1,0	0,7-1,5	*
dmeanNN	62	55-71	63	58-69	70	61-75	70	65-79	72	68-77	***
t-slope	9,3	7,2-12,5	8,3	5,9-10,4	7,3	5,9-8,3	6,6	5,3-7,9	6,1	5,6-8,2	***
JSDsym	0,32	0,19-0,40	0,24	0,17-0,32	0,22	0,16-0,31	0,21	0,14-0,27	0,18	0,15-0,27	**
JSDdiam	0,03	0,01-0,03	0,03	0,02-0,06	0,04	0,02-0,06	0,04	0,02-0,07	0,04	0,03-0,06	*
JSDFW	36	28-43	37	31-43	38	35-41	41	37-46	42	37-46	*
Amp1	52	46-60	50	44-60	49	41-54	46	39-51	43	37-49	***
Aall	12,8	11,6-14,4	12,1	10,7-13,8	11,3	8,2-12,7	9,6	7,9-11,3	9,2	7,1-11,0	***

Tabelle 6.7: Signifikant veränderte Variabilitätsparameter im Schwangerschaftsverlauf bei unauffälligen Gesunden.

Parameter	GW20		GW24		GW28		GW32		GW37	
	Median	IQA	Median	IQA	Median	IQA	Median	IQA	Median	IQA
MeanNN	691	653-780	673	634-704	653	591-743	680	616-734	670	607-728
rmsd	18	11-29	17	12-20	14	10-25	14	9-18	14	11-20
VLF	221	115-325	160	97-287	143	96-311	249	145-373	251	179-306
LF/HF	2,67	1,58-3,71	1,94	1,30-3,24	2,34	1,42-4,23	3,31	1,56-6,61	2,93	1,85-3,51
LFN	0,73	0,61-0,79	0,66	0,56-0,76	0,70	0,59-0,81	0,76	0,61-0,87	0,74	0,65-0,78
bVLF	15,6	8,4-30,5	13,8	10,9-24,4	8,7	6,3-25,5	14,2	8,4-24,3	17,1	10,7-28,6
bLF	4,4	2,8-7,9	4,1	2,4-8,2	4,3	2,9-6,7	4,4	2,6-6,6	6,8	4,5-8,9
bHF	0,9	0,7-1,7	1,1	0,7-1,9	1,1	0,7-1,5	1,1	0,7-1,4	1,4	0,9-2,1
dmeanNN	71	63-87	67	62-80	68	65-74	73	67-80	75	69-88
t-slope	8,3	5,3-9,0	7,3	5,1-8,6	6,1	5,2-8,7	5,9	5,6-8,1	6,5	5,1-8,0
JSDsym	0,32	0,16-0,42	0,26	0,19-0,37	0,22	0,13-0,33	0,21	0,16-0,31	0,21	0,15-0,36
JSDdiam	0,03	0,01-0,03	0,03	0,01-0,05	0,03	0,02-0,04	0,04	0,01-0,04	0,03	0,02-0,04
JSDFW	40	36-46	38,5	31-42	39	37-44	37	33-41	39	35-44
Amp1	58	54-69	53	46-58	50	43-53	48	43-54	48	42-58
Aall	14,5	11,7-16,3	12,3	10,4-15,4	11,7	9,3-14,1	11,6	9,9-14,6	12,1	8,1-14,5

Tabelle 6.8: Signifikant veränderte Variabilitätsparameter im Schwangerschaftsverlauf bei Schwangeren mit utero-plazentarer Perfusionsstörung.

Parameter	GW20		GW24		GW28		GW32		GW37	
	Median	QA	Median	QA	Median	QA	Median	QA	Median	QA
MeanNN	757	665-806	677	631-748	662	601-729	631	584-694	661	625-703
rmsd	23	13-35	14	11-24	14	9-21	12	8-15	14	11-21
VLF	201	96-309	202	136-314	188	144-266	205	122-376	274	133-366
LF/HF	2,3	0,7-2,7	2,9	1,0-4,0	2,5	1,7-4,0	4,3	3,2-6,5	2,8	2,5-6,3
LFN	0,70	0,40-0,73	0,74	0,50-0,80	0,71	0,63-0,80	0,81	0,76-0,87	0,74	0,72-0,86
bVLF	12	7-17	14,9	10,7-22,7	16,3	13,4-27,5	15,9	11,0-39,0	24,2	14,6-27,1
bLF	4,8	3,1-7,7	5,9	3,6-9,2	5,6	3,7-8,0	6,7	4,6-10,4	7,8	5,0-10,5
bHF	0,9	0,8-1,3	1,3	0,8-2,0	1,5	0,7-1,9	1,4	1,0-1,8	1,5	1,2-2,3
dmeanNN	78	67-87	74	67-86	76	67-85	76	69-93	79	74-90
t-slope	8,5	6,6-14,6	6,6	4,9-8,0	6,4	4,9-7,9	5,1	4,4-7,2	6,0	4,5-6,8
JSDsym	0,28	0,23-0,36	0,27	0,18-0,32	0,23	0,18-0,35	0,23	0,12-0,35	0,25	0,18-0,29
JSDdiam	0,02	0,01-0,04	0,03	0,02-0,05	0,04	0,02-0,04	0,04	0,01-0,06	0,04	0,02-0,06
JSDFW	38	33-44	40	36-46	44	34-49	44	40-49	44	39-50
Amp1	59	54-68	57	49-66	51	47-56	54	40-60	57	48-64
Aall	15,6	13,2-19,9	12,6	11,7-16,4	12,2	11,6-14,5	11,9	8,4-13,1	12,9	10,1-15,5

Tabelle 6.9: Signifikant veränderte Variabilitätsparameter im Schwangerschaftsverlauf bei Schwangeren mit chronischer Hypertonie.

Die Schwangeren mit Perfusionsstörung hatten während des Schwangerschaftsverlaufes keine signifikante Veränderungen in ihrer Blutdruckvariabilität. Verglichen mit den Gesunden war ihre Blutdruckvariabilität jedoch erhöht. Im Zeitbereich war z. B. während der zweiten Schwangerschaftshälfte der Parameter *rmssd* erhöht, im Frequenzbereich der Parameter *LF/HF*.

Kein Maß der Blutdruckvariabilität veränderte sich signifikant bei Patientinnen mit chronischer Hypertonie während der Schwangerschaft.

Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion Bei den gesunden Schwangeren kam es im Verlauf zu einer Reduzierung der Baroreflexsensitivität. Die signifikant veränderten Parameter *JSDsym* und *JSDdiam* deuten ebenfalls auf eine Abnahme der Baroreflexaktivität.

Die Schwangeren mit Perfusionsstörung durchliefen weder eine signifikante Veränderung in den Interaktionsparametern, noch bestanden signifikante Unterschiede zur Gruppe der Gesunden.

Das Verhalten der Patientinnen mit chronischer Hypertonie entsprach dem der Gesunden, jedoch traten die Veränderungen nur in abgeschwächter Form auf.

Blutdruckkurvenmorphologie Die gesunden Schwangeren zeigten im Verlauf eine signifikante Reduzierung der Blutdruckamplitude (*Amp1*). Damit verbunden nahm auch die Fläche unter der Kurve ab.

Bei den Schwangeren mit Perfusionsstörung kam es zu keiner signifikanten Änderung.

Die Schwangeren mit chronischer Hypertonie zeigten im Verlauf keine signifikanten Blutdruckkurvenformänderungen. Verglichen mit den Gesunden kam es hier zum Schwangerschaftsende zu keiner Verkleinerung der Blutdruckkurve.

6.5.3 Diskussion

Die durchgeführten Analysen zeigen, dass sich die Adaption der Herz-Kreislauf-Regulation im normotensiven Verlauf der 2. Schwangerschaftshälfte mit Hilfe von Variabilitätsmaßen quantifizieren lässt. In den erhobenen Daten wurde die hinlänglich bekannte Erhöhung der mittleren Herzfrequenz sowie des mittleren diastolischen Blutdrucks bei gleich bleibenden mittlerem systolischen Blutdruck sichtbar [18]. Eine detaillierte Analyse der Herzfrequenzvariabilität deutet in diesem Zusammenhang auf eine Verschiebung der sympatho-vagalen Balance (*LF/HF* bzw. *LFn*) in Richtung der Sympathikus-Aktivität, was die Erhöhung der Herzfrequenz bei gleichzeitiger Abnahme der Variabilität (*rmssd*) begründen würde. Ein ähnliches Verhalten wurde auch in [19] und [139] gefunden. Die ebenfalls bestätigte Reduzierung der Baroreflexsensitivität ist vermutlich eine Folge des vergrößerten vaskulären Volumens und des erhöhten diastolischen Blutdrucks, welche als

Nachlast auf das Herz wirken, und der erhöhten Herzfrequenz, welche die Anpassungsfähigkeit des Herzens an Blutdruckschwankungen vermindert. Die des weiteren beobachtete Erhöhung der VLF-Leistung der Herzfrequenzvariabilität ist schwer zu interpretieren, da über die Ursachen dieser Schwankungen nur wenig Erkenntnisse vorliegen. Es werden allgemein jedoch Einflüsse von Thermoregulationsprozessen, des Renin-Angiotensin-Systems und von endogenen Katecholaminen vermutet [55]. Da normotensive Schwangere unempfindlich gegenüber Angiotensin II sind [2], ist das Renin-Angiotensin-System als Ursache auszuschließen.

Die Schwangeren mit chronischer Hypertonie zeigen im Verlauf ein ähnliches Anpassungsverhalten der kardiovaskulären Regulation wie die unauffälligen normotensiven Schwangeren. Aufgrund des Bluthochdrucks und der damit verbundenen zusätzlichen Belastung des Herz-Kreislauf-Systems ist die Adaption offenbar nicht so stark möglich wie bei den normotensiven Schwangeren, was sich in einer geringeren Veränderung der Variabilitätsparameter ausdrückt. Interessant ist in diesem Zusammenhang ist die, verglichen mit CON, nicht stattfindende Erhöhung der Leistung der Herzfrequenzvariabilität im VLF-Bereich. Variabilitätsanalysen bei Schwangeren mit chronischer Hypertonie anderer Autoren sind nicht bekannt.

Der Vergleich der perfusionsgestörten Schwangeren mit den unauffälligen normotensiven Schwangeren zeigt wesentliche Unterschiede in den Variabilitätsparametern während des Schwangerschaftsverlaufs. Keiner der berechneten Parameter veränderte sich bei RUPP während der Schwangerschaft signifikant. Überwiegend nehmen die Parameter bei RUPP bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt, d. h. in der 20. Schwangerschaftswoche, Werte an, welche die gesunden Schwangeren erst gegen Ende der Schwangerschaft erreichen. Die pathologisch veränderte Plazenta führt offenbar zu einer erhöhten maternalen Kreislaufbelastung, um mittels einer Erhöhung des Herzzeitvolumens und des diastolischen Blutdrucks die Nährstoffversorgung des Feten zu erhöhen, bzw. einer durch die Perfusionsstörung bedingten Minderversorgung des Feten entgegen zu wirken [18]. Andererseits könnte der erhöhte Blutdruck eine unmittelbare Folge einer endothelialen Dysfunktion sein, welche mit der Perfusionsstörung einhergeht [3]. Beide Theorien werden kontrovers diskutiert und es herrscht keine weit akzeptierte Meinung. Variabilitätsanalysen bei Schwangeren mit utero-plazentarer Perfusionsstörung anderer Autoren sind nicht bekannt.

6.6 Vorhersage von Präeklampsie

6.6.1 Patienten

Um die Eignung der Variabilitätsanalyse für eine Früherkennung der Präeklampsie zu prüfen, wurden normotensive Patientinnen, welche im späteren Schwangerschaftsverlauf eine Präeklampsie entwickelten, mit Schwangeren ohne präeklampsischen Ausgang verglichen. Die Analyse erfolgte im Schwangerschaftsabschnitt

Ausgang	RUPP	CON	Gesamt
Normal	27	40	67
PE	12	0	12
IUWR	9	2	11
SIH	1	0	1
Gesamt	49	42	91

Tabelle 6.10: *Enddiagnosen der longitudinal untersuchten normotensiven Schwangerschaften. Normal - komplikationsfreier Ausgang; PE - präeklampsischer Ausgang, IUWR - Ausgang mit intra-uteriner Wachstumsretardierung; SIH - Ausgang mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie*

GW24, d. h. im Bereich der 22.-25. Schwangerschaftswoche, da im Schwangerschaftsabschnitt GW20 noch nicht von allen Patientinnen mit präeklampsischen Ausgang Messungen vorlagen. Bei den in die Analyse einbezogenen Daten wurde gewährleistet, dass die Präeklampsie nicht innerhalb der nächsten 4 Wochen auftrat, d. h. zum Zeitpunkt der Messung lagen keine Anzeichen der Krankheit vor. Insgesamt wurden 91 Schwangere untersucht. Innerhalb dieses Kollektivs wurde eine Subgruppe von Schwangeren mit erhöhtem Risiko gebildet. Kriterium für ein erhöhtes Risiko war eine reduzierte utero-plazentare Perfusionsstörung (RUPP). Es wurde die Gruppe der Schwangerschaften mit präeklampsischen Ausgang mit allen anderen (KPA) bzw. der Risikogruppe hinsichtlich ihrer Variabilitätsparameter verglichen. In der Risikogruppe endeten 12 Schwangerschaften mit PE, eine Schwangerschaft mit Hypertonie und 9 Schwangerschaften mit intra-uteriner Wachstumsretardierung (IUWR). In der Nichtrisikogruppe kam es zu zwei Fällen von IUWR (siehe Tab. 6.10).

6.6.2 Ergebnisse

In Tabelle 6.11 sind die Ergebnisse des Vergleichs der univariaten statistischen Analyse der Variabilitätsparameter zwischen Nichtrisiko-, Risiko- und Präeklampsiegruppe zusammengefasst.

Herzfrequenzvariabilität Die mittlere Herzfrequenz unterschied sich nicht bei Schwangeren mit präeklampsischen Ausgang und allen Anderen (KPA). Bis auf die Leistung im VLF-Bereich, welche bei den Schwangeren mit präeklampsischen Ausgang erhöht war, gab es keine signifikanten Unterschiede in den Standardparametern. Die Kompressionsentropie war bei den zukünftigen Präeklampsien signifikant erhöht.

Beim Vergleich der PE mit den restlichen RUPP war sowohl die Leistung im VLF-

Parameter	PE		RUPP		KPA		PEvs.KPA	PEvsRUPP
	Median	QA	Median	QA	Median	QA		
VLF	368	249-840	217	160-381	198	136-300	**	*
HF	117	58-265	50	29-126	75	31-152	0,081	*
LF/HF	1,46	1,13-2,04	2,80	1,27-3,76	1,54	1,00-3,48	n.s.	*
LFn	0,59	0,53-0,67	0,74	0,56-0,79	0,61	0,50-0,78	n.s.	*
$H_c^{15,5,100}$	0,52	0,47-0,59	0,49	0,44-0,53	0,48	0,44-0,51	*	n.s.
smeanNN	137	125-143	122	106-134	118	108-132	**	*
brnssd	2,9	2,2-3,4	2,6	2,3-3,1	2,4	2,0-2,8	*	n.s.
$bH_c^{3,3,1}$	0,759	0,729-0,777	0,728	0,708-0,759	0,727	0,700-0,753	**	*
dmeanNN	76	73-81	67	59-79	65	58-73	**	n.s.
B5..50	66	28-89	40	24-60	40	23-60	0,060	*
b-slope	9,8	7,6-14,2	8,3	6,7-10,5	8,3	6,7-10,6	n.s.	*
T5..50	58	29-81	33	16-56	37	20-63	0,097	*
Amp1	58	54-65	54	46-59	54	46-60	*	*
Aall	16228	12789-18441	13097	11608-15599	12740	11386-14765	**	*

Tabelle 6.11: Signifikant veränderte Variabilitätsparameter im Hinblick auf eine Präeklampsie-Früherkennung. PE - Schwangere mit präeklampsischen Ausgang; KPA - alle Schwangere ohne Präeklampsischen Ausgang; RUPP - Schwangere mit reduzierter uteroplazentarer Perfusion; B5..50 - Anzahl der bradykarden Baroreflexe; T5..50 - Anzahl der tachykarden Baroreflexe; * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.001$

als auch im LF-Band erhöht. Die Leistungserhöhung im HF-Band deutet auf eine Verschiebung der sympatho-vagalen Balance in Richtung der Vagusaktivität, worauf auch die Parameter LF/HF bzw. LFn deuten.

Blutdruckvariabilität Der mittlere systolische als auch diastolische Blutdruck sowie $brmssd$ war bei den Schwangeren mit präeklampsischen Ausgang im Vergleich mit allen anderen erhöht. Des weiteren war die Kompressionsentropie bei den PE signifikant erhöht.

Der Vergleich von Präeklampsien mit den anderen RUPP zeigte, dass bei Präeklampsien nur der mittlere systolische Blutdruck sowie die Kompressionsentropie erhöht war.

Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion Die verschiedenen Verfahren der Interaktionsanalyse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Präeklampsien und allen anderen.

Im Vergleich mit der RUPP-Subgruppe konnte bei den Schwangeren mit präeklampsischen Ausgang eine Erhöhung der Anzahl der Baroreflexe sowie eine Vergrößerung des bradykarden Anstiegs ($b-slope$) festgestellt werden.

Blutdruckkurvenmorphologie Die Blutdruckamplitude und die Gesamtfläche unter der Blutdruckkurve war bei den Schwangeren mit präeklampsischen Ausgang sowohl im Vergleich mit den restlichen RUPP als auch im Vergleich mit allen anderen signifikant erhöht.

Diskriminierung der Präeklampsie von allen normotensiven Schwangeren

Mit Hilfe des oben beschriebenen multivariaten statistischen Verfahrens wurden die drei Parameter der Herzfrequenzvariabilität VLF/P , LF/HF und $H_c^{7,3,1}$ sowie der mittlere diastolische Blutdruck zur Trennung der Schwangeren mit Präeklampsie-Verlauf von allen anderen ausgewählt. Die sich mit Hilfe dieser Parameter ergebende ROC-Kurve ist in Abbildung 6.2 dargestellt. Sollen alle Präeklampsien mit dem Klassifizierer erfasst werden, d. h. soll eine Spezifität von 100 % erreicht werden, so wird gleichzeitig eine korrekte positive Erkennungsrate, d. h. eine Sensitivität von 59 % erreicht. Soll die Sensitivität zu Lasten der Spezifität erhöht werden, so kommt es zu entsprechenden Parameterverschiebungen. Will man eine Sensitivität von 100% erreichen, d. h. keine falsch-positiven Befunde, so liegt die Spezifität in diesem Fall bei etwa 70 %.

6.6.3 Diskussion

Die durchgeführten Analysen zeigen, dass Schwangerschaften, die in einer Präeklampsie enden, sich bereits vorzeitig ankündigen. Sie unterstützen die Hypothese,

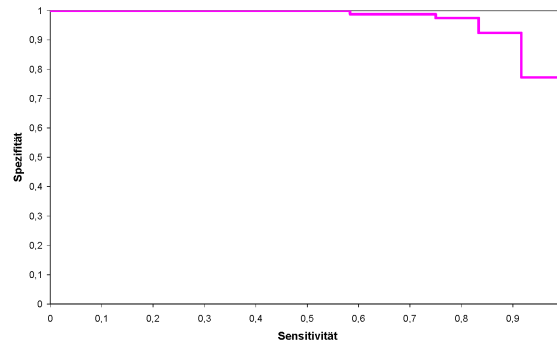


Abbildung 6.2: ROC-Kurve zur Gruppentrennung der Präeklampsie von allen anderen mit Hilfe der Parameter $dmeanNN$, VLF/P , LF/HF und $H_c^{7,3,1}$

dass die kardiovaskuläre Regulation bei Präeklampsie schon vor dem Auftreten der eigentlichen Symptome verändert ist und Schwierigkeiten bei der Anpassung an die Schwangerschaft vorliegen [2].

Neben der leichten, aber nicht pathologischen Erhöhung des Blutdrucks in den Mittelwerten scheint insbesondere dessen erhöhte Variabilität ein wichtiger Hinweis für das Auftreten von Präeklampsie zu sein. Hierbei ist es wichtig festzustellen, dass die Veränderungen nicht nur im Vergleich mit allen anderen Schwangeren (PEvsKPA) auftreten, sondern auch im Subgruppenvergleich mit den perfusionsgestörten Schwangeren (PEvsRUPP), und die Veränderungen somit nicht allein ein Resultat der Perfusionsstörung sind.

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität gibt einen weiteren Hinweis darauf, dass sich die künftigen Präeklampsien in ihrem Regulationsverhalten signifikant von den anderen perfusionsgestörten Schwangeren unterscheiden. Die Parameter HF und LF/HF deuten auf eine erhöhte Vagusaktivität bei den zukünftigen Präeklampsien hin. Ursache hierfür könnten die verstärkten Blutdruckschwankungen sein, welche über den Baroreflex mittels Herzfrequenzadaptation gegenreguliert werden.

Ein weiteres, äußerst interessantes Ergebnis ist die, bei den zukünftigen Präeklampsien in beiden Tests gefundene signifikante Erhöhung der VLF-Leistung in der Herzfrequenzvariabilität. Da die VLF-Leistung unter anderem auch mit dem Renin-Angiotensin-System assoziiert wird, ist dies womöglich ein Ausdruck der Angiotensin-II-Empfindlichkeit der Präeklampsien [2].

Die zusätzlich gefundene Überhöhung der Blutdruckamplitude bei zukünftiger PE könnte ihre Ursache in einem nicht an die Schwangerschaft angepassten Gefäßsystem haben [36]. Aufgrund einer reduzierten Elastizität der Arteriolen, d. h. einer nicht erfolgten Anpassung an die Schwangerschaft, kann es zu einer systolischen Überhöhung des Druckpulses kommen.

Die durchgeführten multivariaten Statistiken deuten an, dass eine Beurteilung der kardiovaskulären Regulation mittels der hier durchgeführten Variabilitätsanaly-

sen durchaus zu einer Früherkennung der Präeklampsie beitragen kann. Obwohl eine Sensitivität von nahezu 60 % bei einer gleichzeitigen Spezifität von 100 % noch kein optimales Ergebnis darstellt, kann bei einer Reduzierung der Spezifität auf 90 % eine Sensitivität von 90 % erreicht werden. Dieses Resultat ist mit Blick auf die Schwierigkeit der Aufgabenstellung durchaus bemerkenswert. Zumal, wenn man berücksichtigt, dass das derzeitige „State-of-the-Art“-Verfahren der utero-plazentaren Blutflussmessung mittels Ultraschall-Doppler bei einer Spezifität von 100 % nur eine Sensitivität von 20 % [1] erreicht. Es sei hierzu auf den Artikel „Prevention of preeclampsia: a big disappointment.“ von Sibai et al. verwiesen, in welchem das Fehlen eines potenten Risikomarkers für Präeklampsie massiv angemahnt wurde [49]. Es muss jedoch limitierend festgestellt werden, dass die statistischen Ergebnisse unter Umständen etwas überschätzt sein können, da der Klassifizierer speziell für das vorliegende Kollektiv bestimmt wurde. Die Größe dieser Überschreitung muss in Folgestudien abgeschätzt werden.

7 Diskussion und Ausblick

Im abschließenden Kapitel der Dissertation soll eine Diskussion der klinischen Studie insgesamt, sowie der neu entwickelten Verfahren erfolgen, und ein Ausblick auf mögliche zukünftige Schritte gegeben werden.

Mit der durchgeführten klinischen Studie sollten die vier wichtigen Fragestellungen:

- Ist die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität bzw. deren Interaktion bei normotensiven Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren verändert?
- Ändern sich Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität bzw. deren Interaktion während des normotensiven Schwangerschaftsverlaufs?
- Sind bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen Unterschiede zur normotensiven Schwangerschaft in den Variabilitätsmaßen messbar?
- Ist eine Früherkennung von Präeklampsie möglich?

beantwortet werden. Die Ergebnisse der Analysen lassen alle vier Fragen mit „Ja“ beantworten, wenn auch teilweise mit Einschränkungen. Für die detaillierten Ergebnisse sowie deren ausführliche Diskussion sei auf Kapitel 6 verwiesen.

Die Ergebnisse bezüglich der Früherkennung von Präeklampsie rechtfertigen bzw. verlangen eine größere Multicenter-Studie zur Datenvalidierung. Der neu entwickelte multivariate Klassifizierer ist zu bestätigen. Des weiteren muss berücksichtigt werden, dass während der gesamten Datenauswertung eine Vielzahl statistischer Einzeltests durchgeführt wurde, und somit die multiple Testproblematik, d. h. zufällig entstehende signifikante Unterschiede, auftrat. Eine entsprechende Korrektur des α -Niveaus, wie sie typischer Weise nach Bonferoni oder Bortz [96] durchgeführt würde, ist hier ungünstig, da aufgrund der Vielzahl von Tests das Signifikanzniveau extrem kleine Werte annehmen würde. Obwohl durch Subgruppenanalysen die Ergebnisse bestätigt werden konnten, ist somit eine Validierung mit zusätzlichen Daten notwendig. Eine Multicenter-Studie ist neben der Unabhängigkeit der Datengewinnung besonders sinnvoll, um in einem zeitlich überschaubaren Rahmen relevante Fallzahlen zu akquirieren.

Während des dreijährigen Untersuchungszeitraumes wurden für die Studie eine Vielzahl von Daten erhoben. Trotz der relativ langen Studiendauer konnten aufgrund von zu geringen Fallzahlen eine ganze Reihe von wichtigen Fragestellungen nicht beantwortet werden, wie z. B. der Einfluss von Medikamenten, Diabetes mellitus, Mehrlingsschwangerschaften etc.. Es wäre auch aus diesem Blickwinkel sehr wünschenswert, den bereits bestehenden Datenpool weiter zu ergänzen und die wichtigen offenen Fragestellungen zu bearbeiten.

Das Studiendesign wurde so gestaltet, dass die Erfassung der Messwerte vollstän-

dig auf nichtinvasiven Techniken basiert, und somit nur mit einer sehr geringen Patientenbelastung verbunden ist. Die Bestimmung aller Parameter erfolgte aus einfach durchzuführenden passiven Ruhemessungen, d. h. ohne Provokationen des Herz-Kreislauf-Systems (Belastungstests, Orthostase-Tests), und ist dementsprechend auch im Rahmen einer Multicenter-Studie mit relativ geringem Aufwand durchführbar.

Die Untersuchung der autonomen Regulation mittels Variabilitätsanalysen beinhaltet jedoch eine grundsätzliche Problematik, die es zu berücksichtigen gilt: Die Messmethodik erfasst nicht nur die vegetativen Einflüsse auf das Herz-Kreislauf-System, sondern auch den Einfluss des somatorischen Nervensystems, d. h. die Messungen können durch die Patientin bewusst beeinflusst werden. Als bekanntestes Beispiel sei hier auf den sogenannten Weißkitteleffekt verwiesen, d. h. das Phänomen des spontanen Ansteigen des Blutdrucks in Gegenwart von Ärzten, welches bei einigen Patienten auftritt. Für die Studie kann dieser Effekt jedoch als systematischer Fehler angesehen werden, d. h. der Einfluss tritt bei allen Gruppen etwa in gleichem Maße auf. Auf die, speziell bei der Blutdruckmessung mit dem Portapres M2, auftretenden Fehlerquellen wurde bereits hingewiesen. Der bekannte, altersbedingte Einfluss des Gefäßsystems auf die Blutdruckmessungen [148] spielt bei Schwangeren nur eine untergeordnete Rolle.

Trotz der genannten Einschränkungen besitzt der gewählte messtechnische Studienansatz eine hohe wissenschaftliche aber auch klinische Relevanz, da er einen einzigartigen Einblick in die kardiovaskulären Regulationsvorgänge des Körpers erlaubt und Informationen liefert, die auf keinem anderen Weg bzw. nur mit ungerechtfertigt hohem Aufwand zu erhalten sind.

Im Hinblick auf das eigentliche Anliegen der Studie, dem niedergelassenen Gynäkologen ein Werkzeug zur Präeklampsie-Früherkennung in die Hand zu geben, ist nach erfolgreicher Validierung der Ergebnisse ein einfach zu bedienendes Softwaresystem zu entwickeln, welches beim Arzt die nötige Akzeptanz findet. Dies beinhaltet neben dem automatischen Auslesen der Messwerte aus dem Portapres eine Filterung der Zeitreihen hinsichtlich Artefakte, eine Abschätzung der Qualität der Aufzeichnung, die Bestimmung der Variabilitätsparameter und abschließend einen Diagnosevorschlag.

Neben der klinischen Studie wurde in der vorliegenden Arbeit mit der Kompressionsentropie ein neues nichtlineares Verfahren in die Analyse von kardiovaskulären Zeitreihen vorgestellt. Es wird hierbei die Komplexität eines Prozesses anhand der Komprimierbarkeit einer Zeitreihe, welche vom Prozess erzeugt wird, geschätzt. Der kleinste mögliche Algorithmus zur Erzeugung der Zeitreihe ist somit ein Maß für die Komplexität der Zeitreihe und damit des Prozesses selbst [113]. Die Kompression von kardiovaskulären Zeitreihen erlaubt somit Hinweise über die Komplexität der kardiovaskulären Regulationssysteme. Da die Zeitreihen kontinuierlichen stochastischen Prozessen entstammen, hängt die Komprimierbarkeit von der Auflösung ab. Eine geringe Auflösung erlaubt eine höhere Komprimie-

rung, führt aber zum Verlust von Informationen. Abtastintervalle größer als 10 ms gelten für die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse als zu gering und bilden somit die obere sinnvolle Grenze für den Kompressionsalgorithmus [12]. Wie in der Pilotstudie dargestellt wurde, beeinflussen im Fall der LZ77-Kompression neben der Auflösung auch die Sliding-Window- und Lookahead-Buffer-Länge die Kompression. Obwohl zur Bestimmung der Entropie letztere Werte eigentlich unendlich groß gewählt werden müssten, zeigte sich, dass bei kurzer Window-Länge eine bessere Gruppentrennung möglich war. Für die Nutzung der Kompressionsentropie zur kardiovaskulären Zeitreihenanalyse ist somit ein pragmatischer Ansatz nötig, d. h. die Freiheitsgrade sind so zu wählen, dass die für die Gruppentrennung relevanten Eigenschaften der Zeitreihen möglichst gut erfasst werden, anstatt sie maximal zu komprimieren. Alternativ zu dem in der Arbeit eingesetzten LZ77-Algorithmus könnten in zukünftigen Untersuchungen auch andere Kompressionsalgorithmen, wie beispielsweise der LZ78-Algorithmus, welcher mit einem internen Wörterbuch arbeitet, eingesetzt werden. Dieser Algorithmus ist etwas langsamer, jedoch in der Komprimierung effizienter. Außerdem ist eine zeitvariante Version, in welcher die Komprimierbarkeit als Funktion der Zeit betrachtet wird, denkbar. Dies ist umso interessanter, da bei Biosignalen oft der Zeitpunkt der Veränderung eines Zustandes von hohem Interesse ist. Da der prinzipielle Nutzen der Komprimierbarkeit zur kardiovaskulären Zeitreihenanalyse nachgewiesen wurde, scheinen weitere Arbeiten auf diesem Gebiet vielversprechend und durchaus lohnenswert.

Mit dem zweiten vorgestellten, auf dem Konzept der symbolischen Dynamik basierenden, nichtlinearen Verfahren zur Interaktionsanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck lassen sich erweiterte Informationen über das Zusammenspiel beider Größen und damit über die kardiovaskuläre Regulation gewinnen. Das Verfahren wurde primär für die standardisiert durchgeführten 30-minütigen Messungen entwickelt. Aufgrund dieser Begrenzung der verfügbaren Messwerte ist der mögliche Symbolvorrat stark beschränkt. Die Symboltransformation erlaubt somit weniger eine Beschreibung des gesamten Prozesses als eine Charakterisierung einiger weniger Prozesseigenschaften. Mit Hilfe eines a-priori Wissens über den Zusammenhang beider Messgrößen lassen sich dennoch wichtige Informationen extrahieren. Ähnlich wie bei der Kompressionsentropie ist somit auch hier ein pragmatischer Ansatz für die praktische Anwendung von Konzepten aus der nichtlinearen Dynamik notwendig. Durch die Analyse der relativ kurzen Sequenzen mittels der Wortverteilungsmatrix werden hauptsächlich Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktionen, welche über den Baroreflex vermittelt werden, erfasst. Ein hoher Anteil von symmetrischen Worttypen (*JSDsym*), verbunden mit einem geringen Anteil von diametrischen Worttypen (*JSDdiam*), deutet auf eine starke Baroreflexkopplung hin. Der durchgeführte FKA-Test belegt eine statistische Abhängigkeit in diesen Worttypen. Ausgehend von einem hohen Baroreflexeinfluss ist auch eine hohe Ordnung innerhalb der Matrix, welche zu einer geringen Shannon-Entropie (*JSDshannon*) sowie einer hohen Anzahl niedrig besetzter Worttypen (*JSDFW*) führt,

sichtbar. Verglichen mit Standardsignalanalyseverfahren, wie der Kreuzkorrelationsfunktion oder der Kreuztransinformationsfunktion, haben sich für die Interaktionsanalyse von Herzfrequenz und Blutdruck insbesondere die JSD-Parameter und auch die Parameter der Sequenzmethode als geeignet erwiesen. Der Vorteil beider Methoden ist, dass sie nur kurze Sequenzen analysieren und somit robust gegenüber mitunter nicht zu gewährleistenden Signaleigenschaften, wie Stationarität, sind.

Mit Hilfe der Random-Walk-Analyse der Symbolvektoren kann die zeitliche Begrenzung, welche bei der Worttransformation entsteht, aufgehoben werden und längere Interaktion erfasst werden. Die Wahl der Symbolkodierung fokussiert hierbei auf dem Baroreflex zugeschriebene Muster. Die Betrachtung der Skalierungsfunktion zeigte, dass die Baroreflexmuster bis zu einer Länge von ca. 16 Herzschlägen sichtbar sind ($JSD\alpha_1$). Bei größeren Skalen erfasst die Symbolkodierung im Wesentlichen nur noch Rauschen. Dies steht im Einklang mit dem physiologischen Verständnis des kardialen Baroreflex [26].

Eine besonders günstige Eigenschaft der JSD-Parameter, wie auch der Kompressionsentropie, ist eine relativ hohe Robustheit. Dies ist von großer Wichtigkeit, da Signale von biologischen Systemen häufig mit Artefakten behaftet sind. Im Beispiel der Herzfrequenz- bzw. Blutdruckvariabilitätsanalyse reagieren Standardparameter, insbesondere die Frequenzbereichsparameter, äußerst sensibel auf solche Einflüsse und machen deren praktische Anwendung mitunter schwierig. Obwohl die eingeführten Verfahren primär für die Kurzzeitdaten ausgelegt sind, ist eine Adaption auf Langzeitmessungen leicht durchführbar. Durch eine entsprechende Verlängerung der Wörter bzw. Erweiterung des Symbolvorrates könnten im Falle der Wortverteilungsmatrix längere Regulationsmuster analysiert werden und somit weitere wertvolle Informationen über die Herzfrequenz- und Blutdruckinteraktion gewonnen werden.

Die Anwendung der Blutdruckkurvenanalyse zeigte, dass neben der Variabilität des Blutdrucks auch die Morphologie der peripheren Blutdruckkurve diagnostische Informationen liefern kann. Insbesondere bei der klinischen Studie zur Früherkennung von Präeklampsie stellte sich dieser Ansatz als besonders hilfreich dar, da hier das periphere Gefäßsystem aufgrund der endothelialen Dysfunktion verändert ist, und dieses den Blutdruckkurvenverlauf moduliert. Die durchgeführte Analyse beruht auf der direkten Vermessung verschiedener Anstiege, Flächen, Intervalle und Amplituden. Zwischen all diesen Größen gibt es physiologisch bedingt einen unmittelbaren Zusammenhang. Die Extraktion einiger weniger Größen, wie z. B. der Gesamtfläche (A_{all}) und der maximalen Amplitude ($Amp1$) der Kurve reicht aus, um die wesentlichen Informationen zu erhalten. Hierdurch kann der Analysealgorithmus vereinfacht werden und Detektionsprobleme, die beispielsweise bei schwach ausgeprägten Inzisuren auftreten, umgangen werden. Zukünftige methodische Arbeiten sollten auf die Erfassung dynamischer Prozesse abzielen, d. h. von einer statischen Analyse der Formparameter ausgehend auf die Wechselwirkun-

gen mit anderen Variablen, wie z. B. der Herzfrequenz oder dem diastolischen Blutdruck, erweitert werden. Hieraus ließen sich weitere Informationen über die Hämodynamik der Patienten ableiten.

Literaturverzeichnis

- [1] Andrew H Shennan. Recent developments in obstetrics. *BMJ*, 327:604–608, 2003.
- [2] Wolf G, Wenzel U, Stahl RAK, and Hüneke B. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Med Klin*, 96:78–86, 2001.
- [3] Caniggia I, Winter J, Lye SJ, and Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of preeclampsia. *Placenta*, 21:25–30, 2000.
- [4] Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, pages 182–192, 2003.
- [5] Ekholm EM, Erkkola RU, Piha SJ, Jalonen JO, Metsala TH, and Antila KJ. Changes in autonomic vascular control in mid-pregnancy. *Clin Physiol*, 12:527–536, 1992.
- [6] Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell’Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, and Malliani A. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*, 6:600–610, 1998.
- [7] Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of hrv components. *Card Electrophysiol Rev*, 6:245–9, 2002.
- [8] Cheng TO. Decreased heart rate variability as a predictor for sudden death was known in china in the third century a.d. *Eur Heart J*, 21:2081–2, 2000.
- [9] KF Wenckebach. *Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. Eine physiologisch-klinische Studie*. Engelmann, Leipzig, 1903.
- [10] KF Wenckebach. *Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung*. Engelmann, Leipzig, Berlin, 1914.
- [11] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, and Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59:256–262, 1987.

- [12] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 17:354–81, 1996.
- [13] Gang Y and Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care*, 8:371–5, 2002.
- [14] Achten J and Jeukendrup AE. Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med*, 33:517–38, 7 2003.
- [15] Buchman TG, Stein PK, and Goldstein B. Heart rate variability in critical illness and critical care. *Curr Opin Crit Care*, 8:311–5, 4 2002.
- [16] Callahan RJ. The impact of thought field therapy on heart rate variability. *J Clin Psychol*, 57:1153–70, 10 2001.
- [17] Pagani M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab*, 13:341–6, 2000.
- [18] W. Pschyrembel. *Praktische Geburtshilfe*. Walter de Gruyter Verlag, 1986.
- [19] Blake MJ, Matrin A, Manktelow BN, Armstrong C, Halligan AW, and Pannerai RB. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium. *Clin Sci (Colch)*, 98:259–268, 2000.
- [20] Silver HM, Tahvanainen KUO, Kuusel TA, and Eckberg DL. Comparison of vagal baroreflex function in nonpregnant women and in women with normal pregnancy, preeclampsia, or gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 184:1189–1195, 2001.
- [21] Novak V, Novak P, De Champlain J, Le Blanc R, Martin R, and Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J. Appl. Physiol*, 2:617–626, 1993.
- [22] Madwed JB and Cohen RJ. Heart rate response to hemorrhage-induced 0.05-hz oscillations in arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*, 260:H1248–H1253, 1991.
- [23] Mullen TJ, Appel ML, Mukkamala R, Mathias JM, and Cohen RJ. System identification of closed-loop cardiovascular control: effects of posture and autonomic blockade. *Am J Physiol*, 272:H448–H461, 1997.
- [24] Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinician: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*, pages 1312–1314, 1996.

- [25] Pincus SM and Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*, pages 1643–56, 1994.
- [26] Gerhard Thews and Peter Vaupel. *Vegetative Physiologie*. Springer Verlag, 2001.
- [27] G. Meyer-Hoffmann and T. Kantschew. *Einführung in die praktische Elektrokardiografie*. Gustav Fischer Verlag, 1986.
- [28] Koepchen HP. *History of studies and concepts of blood pressure waves*. Miyakawa K and Koepchen HP and Polosa C, Springer-Verlag, 1984.
- [29] Hoeks, Brands, Willingers, and Reneman. Non-invasive measurement of mechanical properties of arteries in health and disease. *Proc Inst Mech Eng*, 3:195–202, 1999.
- [30] B. Diurte, J. P. Siche, V. Comparat, J. P. Baguet, and J. M. Mallion. Study of arterial blood pressure by a Windkessel-type model: influence of arterial functional properties. *Comput Methods Programs Biomed*, 60:11–22, 1999.
- [31] TNO-Biomedical Instrumentation. *Portapres M2 Manual*, February 1999.
- [32] H. Rüggel and I. Curio. *Non-Invasive Continuous Blood Pressure Measurement*. Peter Lang, Frankfurt, Bern, New York, Paris, 1991.
- [33] Reis DJ, Golanov EV, Ruggiero DA, and Sun MK. Sympatho-excitatory neurons of the rostral ventrolateral medulla are oxygen sensors and essential elements in the tonic and reflex control of the systemic and cerebral circulations. *J Hypertens Suppl*, 10:159–80, 1994.
- [34] Wesseling, Settels, and deWitt. *The measurement of continuous finger arterial pressure non-invasively in stationary subjects*. Springer Verlag, 1986.
- [35] Ekholm EMK and Erkkola RU. Autonomic cardiovascular control in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med*, pages 29–36, 1996.
- [36] VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, and VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res*, 47:38–48, 2000.
- [37] Dekker GA and Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol*, pages 1359–1375, 1998.
- [38] Esplin MS, Faussett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, and Varner MW. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*, pages 867–872, 2001.

- [39] Visser W and Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension*, 17:1072–1077, 1991.
- [40] Ekholm EMK, Piha S, Tahvanainen K, Antila K, and Erkkola R. Autonomic hemodynamic control in pregnancy-induced hypertension. *Hypertens Pregnancy*, pages 253–264, 1994.
- [41] Silver HM, Seebeck M, and Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol*, 179:87–93, 1998.
- [42] Afifi Y and Churchill D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des*, 9:1745–53, 2003.
- [43] Duley L, Gulmezoglu AM, and Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 75:CD000025, 2003.
- [44] Toppozada M, Darwish EA, Osman YF, and Abd-Rabbo MS. Low dose acetyl salicylic acid in severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 35:311–7, 1991.
- [45] Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lede R, and Bergel EF. What does an elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict—gestational hypertension or preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*, 169:509–14, 1993.
- [46] Conde-Agudelo A, Lede R, and Belizan J. Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 49:210–22, 1994.
- [47] Salako BL, Olayemi O, Odukogbe AT, Adedapo KS, Aimakhu CO, Alu FE, and Ola B. Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia. *West Afr J Med*, 22:295–300, 2003.
- [48] O’Brien WF. Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 75:445–52, 1990.
- [49] Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol*, 179:1275–1278, 1998.
- [50] Kardos, Rudas, Gingi, Szabados, and Simon. The mechanism of blood pressure variability. study in patients with fixed ventricular pacemaker rythm. *European Heart Journal*, 16:545–552, 1995.

- [51] Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, and Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*, 213:220–2, 1981.
- [52] Berntson GG, Cacioppo JT, and Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, 30:183–96, 1993.
- [53] Pitzalis, Massari, Forleo, Fioretti, Colombo, Balducci, Mastropasqua, and Rizzon. Respiratory systolic pressure variability during arterial fibrillation and sinus rhythm. *Hypertension*, 34:1060–1065, 1999.
- [54] Parati, Frattola, Rienzo, Castiglioni, and Mancia. Broadband spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in very elderly subjects. *Hypertension*, 30:803–808, 1997.
- [55] Kinugasa H and Hirayanagi K. Effects of skin surface cooling and heating on autonomic nervous activity and baroreflex sensitivity in humans. *Exp Physiol*, 84:369–77, 2 1999.
- [56] Singh RB, Cornelissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Otsuka K, Watanabe Y, Yano S, Mori H, Ichimaru Y, Mitsutake G, Pella D, Fanghong L, Zhao Z, Rao RS, Gvozdzakova A, and Halberg F. Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol*, 87:9–28, 1 2003.
- [57] Penaz J, Roukenz J, and Van der Waal HJ. *Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation*. Drischel H and Tiedt N, Leipzig Karl Marx Univ, 1991.
- [58] Baselli G, Cerutti S, Civardi S, Lombardi F, Malliani A, Merri M, Pagani M, and Rizzo G. Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies. *Int J Biomed Comput*, 20:51–70, 1987.
- [59] Bianchi AM, Mainardi L, Petrucci E, Signorini MG, Mainardi M, and Cerutti S. Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in hrv signal. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40:136–44, 1993.
- [60] Mainardi LT, Bianchi AM, Baselli G, and Cerutti S. Pole-tracking algorithms for the extraction of time-variant heart rate variability spectral parameters. *IEEE Trans Biomed Eng*, 42:250–9, 1995.
- [61] Mainardi LT, Bianchi AM, and Cerutti S. Time-frequency and time-varying analysis for assessing the dynamic responses of cardiovascular control. *Crit Rev Biomed Eng*, 30:175–217, 1-3 2002.

- [62] Hoyer D, Schmidt K, Bauer R, Zwiener U, Kohler M, Luthke B, and Eiselt M. Nonlinear analysis of heart rate and respiratory dynamics. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 16:31–9, 1997.
- [63] Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, Mezzetti S, Porta A, Cerutti S, and Malliani A. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc Res*, 31:441–6, 1996.
- [64] Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Signorini MG, Cerutti S, and Malliani A. Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 47:1283–8, 1996.
- [65] Plaschko P and Brod K. *Nichtlineare Dynamik, Bifurkation und Chaotische Systeme*. Vieweg Verlagsgesellschaft, 1995.
- [66] Takens F. *Dynamical Systems and Turbulence*. Lecture Notes in Mathematics 898, 1981.
- [67] Zwiener U, Hoyer D, Luthke B, Schmidt K, and Bauer R. Relations between parameters of spectral power densities and deterministic chaos of heart-rate variability. *J Auton Nerv Syst*, 57:132–5, 1996.
- [68] Bogaert C, Beckers F, Ramaekers D, and Aubert AE. Analysis of heart rate variability with correlation dimension method in a normal population and in heart transplant patients. *Auton Neurosci*, 90:142–7, 2001.
- [69] Costa M, Pimentel IR, Santiago T, Sarreira P, Melo J, and Ducla-Soares E. No evidence of chaos in the heart rate variability of normal and cardiac transplant human subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 10:1350–7, 1999.
- [70] Kanters JK, Holstein-Rathlou NH, and Agner E. Lack of evidence for low-dimensional chaos in heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5:591–601, 1994.
- [71] Hoyer D, Liebovitch LS, Schmidt K, Luethke B, and Zwiener U. Practical problems of determining the dimension of heart rate data. *Med Biol Eng Comput*, 35:27–32, 1997.
- [72] Davies ME. Noise reduction schemes for chaotic time series. *Physica D*, 97:174, 1994.
- [73] N. Wessel, Ch. Ziehmann, J. Kurths, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, and A. Voss. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based

- on symbolic dynamics and finite-time growth rates. *Phys Rev E*, 61:733–739, 2000.
- [74] Cysarz D, Bettermann H, and van Leeuwen P. Entropies of short binary sequences in heart period dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278:H2163–72, 2000.
- [75] Mandelbrot BB. *The fractal geometry of nature*. Freeman Co, 1982.
- [76] Li W. Generating non-trivial long-range correlations and $1/f$ spectra by replication and mutation. *Int J Bifurc Chaos*, 2:137–154, 1992.
- [77] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, and Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 1:82–7, 1995.
- [78] Francis DP, Willson K, Georgiadou P, Wensel R, Davies LC, Coats A, and Piepoli M. Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man. *J Physiol*, pages 619–629, 2002.
- [79] Hadamard J. Les surfaces a courbures opposees et leurslignes geodesiques. *J Math pures appl*, 1898.
- [80] Morse M and Hedlund GA. Symbolic dynamics. *American J Math*, 60:815–866, 1938.
- [81] Voss A, Dietz R, Fiehring H, Kleiner HJ, Kurths J, Sapanin P, Vossing HJ, and Witt A. High resolution ecg, heart rate variability and nonlinear dynamics: Tools for high risk stratification. *Computers in Cardiology*, IEEE Society Press:261–264, 1993.
- [82] Voss, Kurths, Kleiner, Witt, Wessel, Sapanin, Osterziel, Schurath, and Dietz. The application of methods of non-linear dynamics on the improved and predictive recognition of patients threatend by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*, 31:419–433, 1996.
- [83] Yang AC, Hseu SS, Yien HW, Goldberger AL, and Peng CK. Linguistic analysis of the human heartbeat using frequency and rank order statistics. *Phys Rev Lett*, 90:108103, 2003.
- [84] Kurths J, Voss A, Sapanin P, Witt A, Kleiner HJ, and Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos*, 5:88–94, 1995.
- [85] Rosenblum MG, Kurths J, Pikovsky A, Schafer C, Tass P, and Abel HH. Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 17:46–53, 6 1998.

- [86] Hoyer D, Hoyer O, and Zwiener U. A new approach to uncover dynamic phase coordination and synchronization. *IEEE Trans Biomed Eng*, 47:68–74, 2000.
- [87] Schafer C, Rosenblum MG, Kurths J, and Abel HH. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature*, 392:239–40, 1998.
- [88] Pompe B, Blidh P, Hoyer D, and Eiselt M. Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system. *IEEE Eng Med Biol*, pages 32–39, 1998.
- [89] Huygens CH. *Horologium Oscillatorium*. Apud F Muguet, Parisiis, 1673.
- [90] Barbieri R, Parati G, and Saul JP. Closed- versus open-loop assessment of heart rate baroreflex. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 20:33–42, 2001.
- [91] Wernstedt Jürgen. *Experimentelle Prozeßanalyse*. VEB Verlag Technik Berlin, 1989.
- [92] Schmitz JM, Claus D, Neundorfer B, and Handwerker HO. Comparison of different algorithms for evaluation of respiratory sinus arrhythmia: cross-correlation function histogram analysis and regression analysis. *Physiol Res*, 44:197–203, 1995.
- [93] Giddens DP and Kitney RI. Neonatal heart rate variability and its relation to respiration. *J Theor Biol*, 113:759–80, 1985.
- [94] Bernardi L, Calciati A, Gratarola A, Battistin I, Fratino P, and Finardi G. Heart rate-respiration relationship: computerized method for early assessment of cardiac autonomic damage in diabetic patients. *Acta Cardiol*, 41:197–206, 1986.
- [95] Shannon CE. A mathematical model of communication. *The Bell System Technical J*, 27:379–632, 1948.
- [96] Sachs L. *Angewandte Statistik*. Springer, 1999.
- [97] Kraskov A, Stögbauer H, and Grassberger P. Estimating mutual information. *arXiv:cond-mat/0305641*, 2003.
- [98] Hoyer D, Leder U, Hoyer H, Pompe B, Sommer M, and Zwiener U. Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction. *Med Eng Phys*, 24:33–43, 2002.

- [99] Zhao Y, Yamamoto M, Munakata M, Nakao M, and Katayama N. Investigation of the time delay between variations in heart rate and blood pressure. *Med Biol Eng Comput*, 37:344–7, 1999.
- [100] Osaka M, Yambe T, Saitoh H, Yoshizawa M, Itoh T, Nitta S, Kishida H, and Hayakawa H. Mutual information discloses relationship between hemodynamic variables in artificial heart-implanted dogs. *Am J Physiol*, 275:H1419–H1433, 1998.
- [101] Balocchi R, Di Garbo A, Michelassi C, Chillemi S, Varanini M, Barbi M, Legramante JM, Raimondi G, and Zbilut JP. Heart rate and blood pressure response to short-term head-down bed rest: a nonlinear approach. *Methods Inf Med*, 39:157–9, 2000.
- [102] Kardos A, Watterich G, de Menezes R, Csanady M, Casadei B, and Rudas L. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension*, 37:911–916, 2001.
- [103] Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Pedotti A, Zanchetti A, and Mancia G. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, 2:214–222, 1988.
- [104] Malberg H, Wessel N, Schirdewan A, Osterziel KJ, and Voss A. Sequenzmethode zur Analyse der spontanen Baroreflexsensitivität bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol*, 88:331–337, 1999.
- [105] Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M, Castiglioni P, Cerutti C, Cividjian A, Di Rienzo M, Fortrat JO, Janssen B, Karemaker JM, Leftheriotis G, Parati G, Persson PB, Porta A, Quintin L, Regnard J, Rudiger H, and Stauss HM. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 268:R226–31, 2004.
- [106] Ducher M, Cerutti C, Gustin MP, and Paultre CZ. Statistical relationships between systolic blood pressure and heart rate and their functional significance in conscious rats. *Med Biol Eng Comput*, 32:649–55, 1994.
- [107] Nollo G, Porta A, Faes L, Del Greco M, Disertoti M, and Ravelli F. Causal linear parametric model for baroreflex gain assessment in patients with recent myocardial infarction. *Am J Physiol*, 280:H1830–H1839, 2001.
- [108] Baselli G, Cerutti S, Civardi S, Malliani A, and Pagani M. Cardiovascular variability signals: towards the identification of a closed-loop model of the neuronal control mechanisms. *IEEE Trans Biomed Eng*, 35:103–1046, 1988.

- [109] Patton DJ, Triedman JK, Perrott MH, Vidian AA, and Saul JP. Baroreflex gain: characterization using autoregressive moving average analysis. *Am J Physiol*, 270:H1240–H1249, 1996.
- [110] Wessel N, Malber H, Meyerfeldt U, Schirdewan A, and Kurths J. Model based analysis of the heart rate and blood pressure relation ship. *Biomed Tech*, 47:543–6, 2002.
- [111] Malberg H, Griessbach G, and Voss A. Modellbildung und Simulation physiologischer Wechselwirkungsprozesse mit Fuzzy-Control. *Proceedings 42. Internat. Wiss. Kolloquium der TU Ilmenau*, 2:145–149, 1997.
- [112] Ho KK, Moody GB, Peng CK, Mietus JE, Larson MG, Levy D, and Goldberger AL. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation*, 96:842–8, 1997.
- [113] Murray and Gell-Mann. *Complexity*. John Wiley and Sons, Inc, 1995.
- [114] Chaitin GJ. *Information, randomness and incompleteness*. World Scientific, Singapore, 1990.
- [115] Li M and Vitányi P. *An introduction to Kolmogorov complexity and its applications*. Springer, 1997.
- [116] Benedetto D, Caglioti E, and Loreto V. Language trees and zipping. *Phys Rev Lett*, 88:048702, 2002.
- [117] Lempel A and Ziv J. Universal algorithm for sequential data-compression. *IEEE Trans Inf Th*, pages 337–343, 1977.
- [118] Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, Airaksinen J, Ikaheimo MJ, Castellanos A, and Myerburg RJ. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*, 93:1836–44, 1996.
- [119] Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B, and Farmer JD. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*, 58:77–94, 1992.
- [120] Schreiber T. Constrained randomization of time series data. *Phys Rev Lett*, 90:2105–2108, 1998.

- [121] Baumert M, Walther T, Hopfe J, Stepan H, Faber R, and Voss A. Joint symbolic dynamic analysis of heart rate and blood pressure interactions in normal pregnancy. *Med Biol Eng Comput*, 40:241–245, 2002.
- [122] Grieszbach G, Schack B, Putsche P, Bareshova E, and Bolten J. Dynamic description of stochastic signal by adaptive momentary power and momentary frequency estimation and its application in analysis of biological signals. *Med Biol Eng Comput*, 32:632–7, 1994.
- [123] Baresova E, Grieszbach G, Schack B, Vilser W, Brauer-Burchardt C, and Senff I. Filtering properties of an adaptive trend operator and the application for determining the arterial blood velocity in retinal vessels. *Med Prog Technol*, 21:123–134, 1995.
- [124] Rang S, Wolf S, Montfrans GA, and Karemaker JM. Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy associated hypertensive disorders: a review. *J Hypertens*, 20:2111–2119, 2002.
- [125] Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. In *Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering*, 1973.
- [126] Imholz, Wieling, Montfrans, and Wesseling. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovas Res*, 38:605–616, 1998.
- [127] H. Tanaka and Thulesius. Effect of temperature on finger artery pressure evaluated by volume clamp technique. *Clinical Physiology*, 13:535–545, 1993.
- [128] Imholz, Parati, Mancia, and Wesseling. Effects of graded vasoconstriction upon the measurement of finger arterial pressure. *Journal of Hypertension*, 10:979–984, 1992.
- [129] Kurki, Piirainen, and Kurki. Non-invasive monitoring of finger arterial pressure in patients with raynaud’s phenomenon: Effects of exposure to cold. *British Journal of Anaesthesia*, 65:558–562, 1990.
- [130] Wessel N, Voss A, Malberg H, Ziehmman C, Voss HU, Schirdewan A, Meyerfeldt U, and Kurths J. Non-linear analysis of complex phenomena in cardio-logical data. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 11:159–173, 2000.
- [131] Voss, Kurths, Kleiner, Witt, Sapa- rin, Dietz, Fiehring, and Wessel. Neue Methoden zur Erkennung von Hochrisikopatienten in der Kardiologie. *Biomed Tech*, 6:134–143, 1994.

- [132] Mathias Baumert. Untersuchung der Morphologie nichtinvasiv registrierter Blutdrucksignale von kardialen Patienten. Master's thesis, Fachhochschule Jena, 2000.
- [133] Leder U, Baumert M, Baier V, Liehr M, Osterziel KJ, Figulla HR, and Voss A. Dynamische Interaktion von Nachlast und systolischem Blutdruck bei dilatativer Kardiomyopathie. *Biomed Tech*, 47:191–194, 2002.
- [134] Faber R, Stepan H, Baumert M, Voss A, and Walther T. Analysis of blood pressure waveform - a new method for the classification of hypertensive pregnancy disorders. *J Hum Hypertens*, 18:135–137, 2004.
- [135] Daniela Syrbe. Implementierung eines statistischen Verfahrens zur Verbesserung der Risikostratifizierung bei kardialen Patienten. Master's thesis, Humboldt-Universität zu Berlin, 1998.
- [136] Stein PK, Hagley MT, Cole PL, Domitrovitch PP, Kleiger RE, and Rottman JN. Changes in 24-hour variability during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 180:978–985, 1999.
- [137] Ekholm EM, Hartalia J, and Huikuri HV. Circadian rythm of frequency domain measures of heart rate variability in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 104:978–828, 1997.
- [138] Yang CC, Chao TC, Kuo TB, Yin CS, and Chen HI. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HRV. *Am J Physiol - Heart Circul Physiol*, 278:H1269–H1273, 2000.
- [139] Kuo CD, Chen GY, Yang MJ, Lo HM, and Tsai YS. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. *B J Anaesth*, 84:323–329, 2000.
- [140] Lucini D, Strappazzon P, Vecchia LD, Maggioni C, and Pagani M. Cardiac autonomic adjustments to normal human pregnancy: insight from spectral analysis of r-r interval and systolic arterial pressure variability. *J Hypertens*, 17:1899–1904, 1999.
- [141] Speranza G, Verlato G, and Albiero A. Autonomic changes during pregnancy: assessment by spectral heart rate variability analysis. *J Electrocardiol*, 31:101–109, 1998.
- [142] Eneroth-Grimfors E, Westgren M, Ericson M, Ihrman-Sandahl CH, and Lindblad LE. Autonomic cardiovascular control in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Acta Obstet Gynaecol Scand*, 73:680–684, 1994.

- [143] Voss A, Malberg H, Wessel N, Schumann A, Walther T, Stepan H, and Faber R. Baroreflex sensitivity, heart rate and blood pressure variability in normal pregnancy. *Am J Hypertens*, 13:1218–1225, 2000.
- [144] Molino P, Veglio F, Genova GC, Melchio R, Benedetto C, and Chiarolini L. Baroreflex control of heart rate is impaired in pre-eclampsia. *J Human Hypertens*, 13:179–183, 1999.
- [145] National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 183:1–22, 2000.
- [146] Eneroth E and Storck N. Preeclampsia and maternal heart rate variability. *Gynecol Obstet Invest*, 45:170–173, 1998.
- [147] Hermida RC, Ayala DE, and Iglesias M. Predictable blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension*, 38:736–741, 2001.
- [148] McVeigh, Bratelli, Morgan, Alinder, Glasser, Finkelstein, and Cohn. Age-related abnormalities in arterial compliance identifies by pressure conour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension*, 6:1392–8, 1999.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Elektrokardiogramm	11
2.2	Blutdruckverlauf	12
4.1	Beispiel Herzfrequenzzeitreihe	22
4.2	Rössler-Attraktor	25
4.3	Phasenraumdarstellung einer Herzfrequenzzeitreihe	27
4.4	Schematische Darstellung zur symbolischen Dynamik	29
4.5	Kreuzkorrelationsfunktion	32
4.6	Kreuztransinformationsfunktion	33
4.7	Duale Sequenzmethode	36
4.8	Alphaindex	37
5.1	LZ77-Schema	45
5.2	Dimensionierung des Kompressionsverfahrens anhand der ICD-Daten.	46
5.3	Kompressionsentropie - SNR	48
5.4	Beispiel Surrogat	49
5.5	Validierung der Kompressionsentropie	52
5.6	Joint Symbolic Dynamics	56
5.7	JSD Beispiel	57
5.8	JSD Skalierungsexponenten	64
6.1	Blutdruckkurvenformparameter	74
6.2	ROC-Kurve Präeklampsie-Früherkennung	93

Tabellenverzeichnis

2.1	Verlauf des EKG	11
4.1	Atmungskopplung Gesund Nichtschwanger vs. Gesund Schwanger .	35
5.1	Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse von ICD-Daten. . . .	46
5.2	Surrogate-Analyse der Kompressionsentropie	50
5.3	Korrelationsanalyse der Kompressionsentropie	51
5.4	Kompressionsentropie bei Schwangeren	52
5.5	Korrelation zw. Symboltransformationsvorschriften	58
5.6	U-Test der Symboltransformationsvorschriften	58
5.7	JSD Statistische Abhängigkeit	60
5.8	JSD Kopplungsrichtung	61
5.9	JSD Fisher-Test	62
5.10	JSD von Gaußschen Prozessen	65
5.11	Surrogat-Analyse der JSD	67
5.12	JSD-Korrelationsanalyse	68
5.13	Joint Symbolic Dynamics Parameter bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie	69
6.1	Blutdruckkurvenformparameter	75
6.2	Variabilitätsanalyse Gesund Nichtschwanger vs. Gesund Schwanger	77
6.3	Kreuzsektional analysierte Hypertoniegruppen	79
6.4	Kreuzsektionale Variabilitätsanalyse hypertensiver Schwangerschaften	80
6.5	Kreuzsektionale Testergebnisse hypertensiver Schwangerschaften .	81
6.6	Longitudinal analysierte Gruppen.	84
6.7	Longitudinale Variabilitätsanalyse gesunder Schwangerer	85
6.8	Longitudinale Variabilitätsanalyse Schwangerer mit uteroplazentarer Perfusionsstörung	86
6.9	longitudinale Variabilitätsanalyse Schwangerer mit chronischer Hypertonie	87
6.10	Enddiagnosen der longitudinal untersuchten Schwangeren	90
6.11	Variabilitätsanalyse Präeklampsie-Früherkennung	91

Verzeichnis der Akronyme

BBI – Beat-to-Beat Intervall (Herzperiodendauer)

CH – chronische Hypertonie

CON – Kontrollgruppe

EKG – Elektrokardiogramm

GW – Gestationswoche

ICD – implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

IQA – Interquartilabstand

IUWR – intrauterine Wachstumsretardierung

JSD – Joint Symbolic Dynamics

KPA – Kein präeklampsischer Ausgang

KWT – Kruskal-Wallis-Test

PE – Präeklampsie

ROC – Receiver-Operator-Characteristics

RSA – respiratorische Sinusarrhythmie

RUPP – reduzierte utero-plazentare Perfusion

SP – systolischer Blutdruck

SIH – schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

VT – ventrikuläre Tachyarrhythmie

A Publikationsliste (referierte Zeitschriften)

- Baumert M, Walther T, Hopfe J, Stepan H, Faber R, Voss A: Joint symbolic dynamic analysis of heart rate and blood pressure interactions in normal pregnancy, *Med Biol Eng Comput.* 2002; 40(2): 241-245.
- Leder U, Baumert M, Liehr M, Schirdewan A, Figulla H R, Voss A: Veränderte Interaktion von Blutdruck und Herzfrequenz bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, *Biomed Tech.* 2002; 47(6): 151-154.
- Leder U, Baumert M, Baier V, Liehr M, Osterziel K J, Figulla H R, Voss A: Dynamische Interaktion von Nachlast und systolischem Blutdruck bei dilatativer Kardiomyopathie, *Biomed Tech.* 2002; 47(7-8): 191-194.
- Leder U, Pohl HP, Baier V, Baumert M, Liehr M, Haueisen J, Voss A, Figulla HR: Alternans of Heart Rate and Blood Pressure in Dilated Cardiomyopathy, *PACE* 2002 25(9): 1307-14.
- Baumert M, Baier V, Haueisen J, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A, Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate, *Methods Inf Med.* 2004; 43(2): 202-206
- Faber R, Stepan H, Baumert M, Voss A, Walther T: Analysis of blood pressure waveform - a new method for the classification of hypertensive pregnancy disorders, *J Hum Hypertens.* 2004; 18(2): 135-137
- Faber R, Baumert M, Stepan H, Wessel N, Voss A, Walther T: Baroreflex sensitivity, heart rate and blood pressure variability in hypertensive pregnancy disorders, *J Hum Hypertens.* 2004; 18(10):707-12
- Faber R, Stepan H, Baumert M, Voss A, Walther T: Changes of blood pressure and heart rate variability precede a grand mal seizure in a pregnant woman, *J Perinat Med.* 2004; 32:538-540
- Walther T, Wessel N, Baumert M, Stepan H, Voss A, Faber R: Longitudinal Analysis of Heart Rate Variability in Chronic Hypertensive Pregnancy, *Hypertens Res.* 2005; 28(2): in press

Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy

M. Baumert¹ T. Walther² J. Hopfe¹ H. Stepan³
R. Faber³ A. Voss¹

¹Faculty of Medical Engineering, University of Applied Sciences Jena, Jena, Germany

²Department of Cardiology, Benjamin Franklin Hospital, Free University Berlin, Berlin, Germany

³Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Abstract—Pregnancy induces important changes in the autonomic control. Measures of heart rate (HR) variability and systolic blood pressure (SP) variability are sensitive to those changes. The interactions between HR and SP are complex and strongly non-linear. Therefore they cannot be completely described by linear analysis techniques. A study of joint symbolic dynamics is presented as a new short-term non-linear analysis method to investigate the interactions between HR and SP. Continuous, non-invasive 30 min blood pressure recordings (Portapres) of 25 pregnant and 14 non-pregnant women were analysed. Time series of beat-to-beat HR and SP were extracted. Using the concept of joint symbolic dynamics, HR and SP changes were transformed into a bivariate symbol vector. Subsequently, this symbol vector was transformed into a word series (words consisting of three successive symbols), and the probability of occurrence of each word type was calculated and compared between both groups. Significant differences were found in five word types between pregnant and non-pregnant women: $w_{0,4}(0.021 \pm 0.011$ against 0.008 ± 0.006 ; $p = 0.022$), $w_{4,6}(0.020 \pm 0.010$ against 0.007 ± 0.003 ; $p = 0.001$), $w_{3,2}(0.004 \pm 0.003$ against 0.007 ± 0.003 ; $p = 0.038$), $w_{6,5}(0.009 \pm 0.007$ against 0.023 ± 0.008 ; $p < 0.001$) and $w_{3,6}(0.011 \pm 0.007$ against 0.023 ± 0.008 ; $p = 0.001$). Joint symbolic dynamics provides an efficient non-linear representation of HR and SP interactions that offers simple physiological interpretations.

Keywords—Heart rate variability, Blood pressure variability, Pregnancy, Portapres, Symbolic dynamics

Med. Biol. Eng. Comput., 2002, 40, 241–245

1 Introduction

ASSESSING AUTONOMIC control provides information about patho-physiological imbalances, e.g. preceding sudden cardiac death (LANZA *et al.*, 1998; STEIN and KLEIGER, 1999; STYS and STYS, 1998). Over the last ten years, primarily heart rate variability (HRV) was explored to improve our knowledge about cardiovascular regulation (HUIKURI *et al.*, 1999; TASK FORCE, 1996). Recently, HRV analysis has become widely accepted in medicine, but still little is known about underlying control loops linking the different subsystems. Besides respiration control, blood pressure regulation is a principal task of autonomic co-ordination. Whereas the respiratory system must ensure a sufficient oxygen level, blood pressure maintenance is essential for oxygen and nutrient transportation. Therefore new approaches have

concentrated on multi-modal assessment of heart rate (HR), systolic blood pressure (SP) and respiration (RESP).

Using conventional signal-processing techniques, such as cross-correlation and cross-spectral power density analysis, linear dependencies of HR, SP and RESP have been found (AKSELROD *et al.*, 1987; BASELLI *et al.*, 1986). However, owing to non-linear interdependency, non-stationary behaviour and superimposed noise, those techniques are often inadequate for biological data (HOYER *et al.*, 1998a; ROSENBLUM *et al.*, 1998).

As the coupling between HR, SP and RESP is assumed to be strongly non-linear, several methods have been developed that consider those non-linear dynamics. Assuming that HR and RESP are two self-sustained oscillators, measures of phase synchronisation and its coupling strength can be derived (CENSI *et al.*, 2000; GONZALEZ *et al.*, 2000; SCHAFER *et al.*, 1998). Phase synchronisation implies some interrelationship between the phases of the oscillators, whereas the amplitudes can be generally uncorrelated. As an adaptation of cross-correlation, mutual information has been introduced to analyse the non-linear dynamics of the cardiorespiratory system (POMPE *et al.*, 1998). Furthermore, estimations of conditional

Correspondence should be addressed to Prof. Dr A. Voss; email: voss@fh-jena.de

Paper received 14 June 2001 and in final form 30 November 2001
MBEC online number: 20023651

© IFMBE: 2002

Medical & Biological Engineering & Computing 2002, Vol. 40

241

entropy, predictability, correlation integral, correlation dimension and maximum correlation have been applied to assess the coupling strength (HOYER *et al.*, 1998a; b; PALUS and HOYER, 1998; PORTA *et al.*, 1999; 2000; WESSEL *et al.*, 2000). Another approach is based on bispectral analysis techniques (SCHACK *et al.*, 1995). Autoregressive models enable time variate analysis of two signals. Here, non-linear interdependencies are accounted for via bicoherence function analysis (WITTE *et al.*, 2001).

Experimental data from various studies on autonomic co-ordination, in healthy humans, newborns and patients after myocardial infarction, emphasise the importance of multi-modal assessment (CENSI *et al.*, 2000; HOYER *et al.*, 1998a; LEDER *et al.*, 2000).

However, in the bivariate HR and SP analysis, a different method has become of major importance. The 'sequence method' (BERTINIERI *et al.*, 1985; MALBERG *et al.*, 1999) seeks for special patterns, such as an increase in systolic blood pressure coupled with a decrease in HR, or *vice versa*. These patterns are associated with the baroreceptor reflex, and its quantitative description is used for assessing the baroreceptor reflex sensitivity.

Pregnancy-induced alterations in autonomic control are well known and, for HRV, already published (VOSS *et al.*, 2000). Knowledge about changes in HR and SP interactions, however, is still limited to one phenomenon, the baroreceptor reflex.

To characterise the beat-to-beat interactions of HR and SP in a more complex way, we introduce a new method, joint symbolic dynamics (JSD). In this way, the study of dynamics simplifies to the description of bivariate symbol sequences. Some detailed information has been lost, but some of the invariant, robust properties of the dynamics have been kept. Especially in HRV analysis, univariate symbolic dynamics has already been successfully applied (VOSS *et al.*, 1994; 1996).

Therefore we hypothesise that JSD provides enhanced information about pregnancy-induced changes in the interactions between HR and SP.

2 Methods

2.1 Data recording and pre-processing

We recorded the blood pressure in 25 healthy pregnant women (PRE, week of gestation: 32 ± 6; range: 21st–40th week) and 14 non-pregnant age-matched (28 ± 5 against 28 ± 6 years) controls (NPRES) with the Portapres system*. This monitor achieves continuous non-invasive measurement of blood pressure by applying a servo-controlled finger pressure cuff, based on the 'volume-clamp-method' of PENAZ *et al.* (1976), completed by Wesseling's calibration criteria (WESSELING *et al.*, 1995). The accuracy of this technology has been investigated in various studies (SILKE and MCAULEY, 1998). Although these findings are sometimes contradictory, accepted opinion affirms that a reliable measurement of the blood pressure variability is obtained, but also an individually varying shift in the absolute pressure values (IMHOLZ *et al.*, 1998). Blood pressure was recorded in a supine position during the late morning hours, over a period of 30 min, with a sampling frequency of 200 Hz and a resolution of 1 mmHg.

The time series of HR and SP were extracted using the 'BeatFast' pattern recognition software package†. Ectopic

beats and other disturbances were excluded and interpolated by an adaptive variance estimation algorithm, considering the variance within the time series just before and directly after the gap (WESSEL *et al.*, 2000).

2.2 Joint symbolic dynamics

If x is the bivariate sample vector of HR and SP (eqn 1), and I^{HR} and I^{SP} are threshold values, then s represents a bivariate symbol vector (eqn 2), gained by transforming x into a symbol alphabet according to eqns 3 and 4.

$$x = \{[x_n^{HR}, x_n^{SP}]^T\}_{n=0,1,\dots} x \in R \quad (1)$$

$$s = \{[s_n^{HR}, s_n^{SP}]^T\}_{n=0,1,\dots} s \in \{0, 1\} \quad (2)$$

$$s_n^{HR} = \begin{cases} 0 & : (x_n^{HR} - x_{n+1}^{HR}) \leq I^{HR} \\ 1 & : (x_n^{HR} - x_{n+1}^{HR}) > I^{HR} \end{cases} \quad (3)$$

$$s_n^{SP} = \begin{cases} 0 & : (x_n^{SP} - x_{n+1}^{SP}) \leq I^{SP} \\ 1 & : (x_n^{SP} - x_{n+1}^{SP}) > I^{SP} \end{cases} \quad (4)$$

In the following, the threshold values are set to zero ($I^{HR}=0$, $I^{SP}=0$).

Thus, the bivariate symbol vector s consists of $a = 4$ symbols. Further, s is fractionalised to words (bins) w_k of length k (KURTHS *et al.*, 1995). The maximum length of the words is restricted by the probability of occurrence $p(w_k)$ of each word type and therefore, indirectly, by the number of measured samples. With 30 min recording time and a mean heart rate of 75 beats min^{-1} , x contains 2250 samples, and thus s has a length of $N = 2249$. As words with a length greater than three would be statistically insufficiently represented (KURTHS *et al.*, 1995; VOSS *et al.*, 1996), the maximum length of words is limited to $k = 3$ (eqn 5) spanning over an 8×8 vector matrix W , from word type $[000,000]^T$ to $[111,111]^T$ (Fig. 1). To obtain an easier representation, the word types' binary symbol sequences of HR and SP are decimal coded as $w_{HR,SP}$. For example, word type $[001,100]^T$ is equal to $w_{1,4}$ and word type $[010,001]^T$ is equal to $w_{2,1}$.

$$p(w_k) = \frac{N}{a^k} = \frac{2249}{4^3} = 35.14 \quad (5)$$

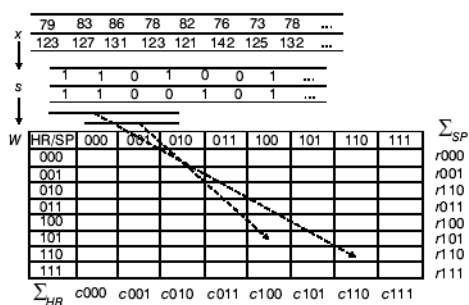


Fig. 1 Transformation of vector x , which contains bivariate heart rate and systolic blood pressure samples, into symbol vector s and word distribution matrix W : x : beat-to-beat heart rate in beats min^{-1} /beat-to-beat systolic blood pressure in mmHg; s : symbol 1: increasing values/symbol 0: decreasing and equal values; W : row: symbol sequence of heart rate changes; column: symbol sequence of systolic blood pressure changes; r_{HR} = row sum; c_{SP} = column sum

*Model 2, TNO Biomedical Instrumentation, The Netherlands

†TNO Biomedical Instrumentation, The Netherlands

To compare the word type distributions between data sets of different length, the sum of all counted words is normalised to 1. The normalised probabilities of all single word types' occurrences were computed as $p_n(w_{HR,SP})$, the sum of each column was computed as c_{SP} , and the sum of each row was computed as r_{HR} in W (equations (6) and (7)).

$$c_{SP} = \sum_{HR} W_{HR,SP} \quad (6)$$

$$r_{HR} = \sum_{SP} W_{HR,SP} \quad (7)$$

Further, word types were defined as 'dominant' if their probabilities of occurrence $p_n(w_{HR,SP})$ were greater than 0.05 and were defined as 'seldom' if they were less than 0.003.

To compare these parameters between the groups of pregnant and non-pregnant healthy women, we computed simple statistics, including group mean, standard deviation and a two-tailed t -test. The (global) significance level was set at $p_g = 0.05$. Considering the problem of multiple testing, the necessary (local) significance level (p_l) of a single parameter from an observed v -dimensional parameter space must fulfil Bonferroni's inequality (eqn 8) to guarantee (global) significance, as follows:

$$p_l < \frac{p_g}{v} \quad (8)$$

In our case, for $v = 64$ word types and $v = 16$ row and column sums, the local significance levels are $p_l = 0.00078$ and $p_l = 0.0031$.

3 Results

Figs 2 and 3 display the group-averaged three-dimensional plots of the probability distribution density matrix W in NPRE and PRE.

Table 1 contains dominant and seldom occurring word types of group NPRE, including group mean and standard deviation. The word types $w_{4,3}$, $w_{1,6}$ and $w_{0,7}$ are dominant in NPRE, whereas $w_{0,0}$, $w_{6,2}$, $w_{6,4}$, $w_{6,6}$, $w_{0,1}$, $w_{1,1}$, $w_{2,2}$ and $w_{4,4}$ occur seldom. Table 2 shows all dominant and seldom occurring word types in the group of pregnant women. Dominant word types in PRE are $w_{4,3}$, $w_{1,6}$, $w_{0,7}$ and $w_{4,7}$. The word types $w_{6,0}$, $w_{7,2}$, $w_{6,4}$ and $w_{7,6}$ occur seldom in PRE. Word types that differ

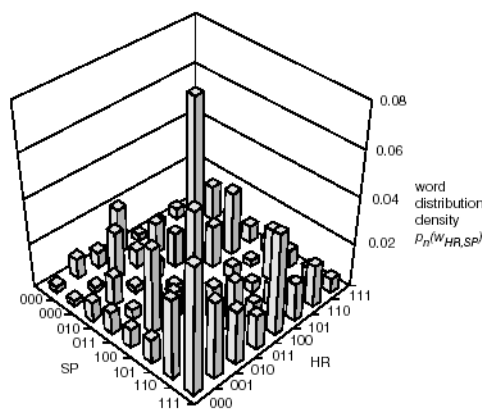


Fig. 2 Averaged word distribution density in NPRE. HR = behaviour of three successive interbeat intervals. SP = behaviour of three successive systolic blood pressure changes

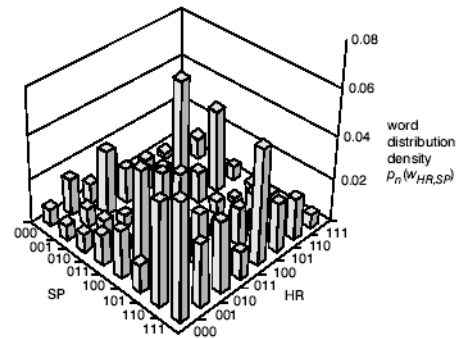


Fig. 3 Averaged word distribution density in PRE. HR = behaviour of three successive interbeat intervals. SP = behaviour of three successive systolic blood pressure changes

significantly between both groups are shown in Table 3, including group mean, standard deviation, t -test p -values p_l and corrected global p -values p_g . In PRE, the word types $w_{0,4}$ and $w_{4,6}$ occur significantly more frequently, and the word types $w_{3,2}$, $w_{6,5}$ and $w_{3,6}$ occur less frequently in comparison with NPRE. Table 3 also displays the significant row and column sums. Only r_7 (i.e. r^{111}) differs significantly and is decreased in PRE (0.038 ± 0.02 against 0.067 ± 0.033 , $p_g = 0.025$).

Table 1 Normalised probabilities of dominant ($p_n > 0.05$) and seldom occurring word types ($p_n < 0.003$) in word distribution matrix of NPRE

Word type	Abbreviation	Mean	SD
dominant			
$[100,011]^T$	$w_{4,3}$	0.078	0.021
$[001,110]^T$	$w_{1,6}$	0.063	0.017
$[000,111]^T$	$w_{0,7}$	0.054	0.029
seldom			
$[000,001]^T$	$w_{0,1}$	0.002	0.002
$[001,001]^T$	$w_{1,1}$	0.002	0.002
$[010,010]^T$	$w_{2,2}$	0.002	0.002
$[100,100]^T$	$w_{4,4}$	0.002	0.001
$[000,000]^T$	$w_{0,0}$	0.003	0.002
$[110,010]^T$	$w_{6,2}$	0.003	0.002
$[110,100]^T$	$w_{6,4}$	0.003	0.002
$[110,110]^T$	$w_{6,6}$	0.003	0.001

Mean = group mean; SD = standard deviation

Table 2 Normalised probabilities of dominant ($p_n > 0.05$) and seldom occurring word types ($p_n < 0.003$) in word distribution matrix of PRE

Word type	Abbreviation	Mean	SD
dominant			
$[100,011]^T$	$w_{4,3}$	0.061	0.033
$[000,111]^T$	$w_{0,7}$	0.053	0.025
$[001,110]^T$	$w_{1,6}$	0.052	0.026
$[100,111]^T$	$w_{4,7}$	0.052	0.019
seldom			
$[110,000]^T$	$w_{6,0}$	0.002	0.002
$[111,010]^T$	$w_{7,2}$	0.002	0.002
$[110,100]^T$	$w_{6,4}$	0.002	0.001
$[111,110]^T$	$w_{7,6}$	0.002	0.002

Mean = group mean; SD = standard deviation

Table 3 Significantly different word probabilities and row sum probability between PRE and NPRE

Word type	Abbreviation	PRE		NPRE		t-test	
		mean	SD	mean	SD	p_l	p_g
$[000,100]^T$	$w_{0,4}$	0.021	0.011	0.008	0.006	0.00035	0.0224
$[100,110]^T$	$w_{4,6}$	0.020	0.010	0.007	0.003	0.00002	0.0011
$[011,010]^T$	$w_{3,2}$	0.004	0.003	0.007	0.003	0.00060	0.0384
$[110,101]^T$	$w_{6,5}$	0.009	0.007	0.023	0.008	0.00001	0.0006
$[011,110]^T$	$w_{3,6}$	0.011	0.007	0.023	0.008	0.00002	0.0011
r_{HR} 111	r_{HR7}	0.038	0.020	0.067	0.033	0.00158	0.0253

Mean = group mean; SD = standard deviation; p_l = local p -value; p_g = global p -value

4 Discussion

In this paper, we introduced a novel approach for the investigation of HR and SP interactions based on JSD. Transforming HR and SP times series into a bivariate symbol vector reveals significant differences in the interactions of both signals between pregnant and non-pregnant women. This is confirmed by earlier findings showing that pregnancy has an impact on autonomic control (VOSS *et al.*, 2000).

The word distribution matrix W enables a coarse-grained quantitative assessment of short-term beat-to-beat HR and SP interactions. The word distribution within W clearly shows the presence of deterministic structures, because stochastically independent HR and SP patterns would result in a more or less equal distribution. Supporting this assumption, the three most dominant words, $w_{4,3} = [100,011]^T$, $w_{1,6} = [001,110]^T$ and $w_{0,7} = [000,111]^T$, are the same in both groups. Moreover, all these words display an opposite behaviour (if SP decreases, HR increases, and *vice versa*) that could be associated partly with the baroreceptor reflex as the most important short-term blood pressure regulator.

It should be noted that the ‘sequence method’ (BERTINIERI *et al.*, 1985) considers only monotonous patterns for assessing the baroreceptor reflex, i.e. word type $w_{0,7} = [000,111]^T$. Although it is known that pregnancy decreases the baroreceptor reflex sensitivity (VOSS *et al.*, 2000), the word type $w_{0,7}$ does not significantly differ between PRE and NPRE. An explanation for this could be that the ‘sequence method’ assesses the slope of baroreceptor reflex activation, whereas JSD takes activation frequency and duration into account.

One of the seldom occurring words ($w_{6,4} = [110,100]^T$) is the same in both groups (seldom means $p_n(w_{HR,SP}) < 0.003$). However, in group NPRE, there are twice as many seldom occurring word types as in group PRE. This indicates a lower variation in the interactions of HR and SP in NPRE and could express an adapted regulation in pregnancy. Five of all the seldom occurring word types are symmetric ($w_{0,0} = [000,000]^T$, $w_{6,6} = [110,110]^T$, $w_{1,1} = [001,001]^T$, $w_{2,2} = [010,010]^T$ and $w_{4,4} = [100,100]^T$) and are only seldom occurring in NPRE. Assuming that symmetric word types partly reflect suppressed baroreceptor reflex activity, the increased occurrence of these word types in PRE probably indicates a reduced baroreceptor reflex activity in pregnancy. Significant differences between both groups occur in five word types. Two of them ($w_{3,2} = [011,010]^T$, $w_{6,5} = [110,101]^T$) contain ‘010’ and ‘101’ patterns in systolic blood pressure and probably indicate pulsus alternans effects (SURA WICZ and FISCH, 1992).

Considering the row and column sum probabilities, the sequences included in r_7 appear significantly more frequently in NPRE than in PRE. Surprisingly, this is not related to any specific word type in that row, and thus it might not be directly associated with HR and SP interactions. By focusing on significant words, further studies must refine these patterns and their physiological meaning.

Although heart rate and blood pressure variability parameters did not show considerable differences depending on the age of gestation (VOSS *et al.*, 2000), this has to be proved for the JSD in further studies.

As the introduced approach quantifies the non-linear interactions between HR and SP within intervals of four heart beats, we mainly consider para-sympathetically mediated components (HF) of autonomic regulation rather than sympathetically mediated components (LF) under these current specifications (AKSELROD *et al.*, 1987). Longer intervals presuppose an exponentially growing recording time. Words exceeding four beats require a measurement time of at least 2 h and are not applicable in most cases, even when non-invasive monitoring techniques are used.

Besides the ‘sequence method’ as an established method for non-invasive baroreceptor reflex sensitivity estimation, HR and SP interrelationships are often analysed via cross-spectral coherence function techniques (BASELLI *et al.*, 1986), particularly in the LF band (COOLEY *et al.*, 1998). However, the coherence function normally provides no, or only part, information about interactions between both time series. Linear correlation and mutual information measure the linear and non-linear similarities of signals but, as with the coherence function, they provide insufficient information about interactions between the time series. Measures of complexity and coupling strength (HOYER *et al.*, 1998a; b; PALUS and HOYER, 1998; PENAZ *et al.*, 1976; POMPE *et al.*, 1998; PORTA *et al.*, 1999; 2000; ROSENBLUM *et al.*, 1998; SCHAFER *et al.*, 1998) are mostly applied to characterise the coupling between heart rate and respiration. Only a few authors (CENSI *et al.*, 2000; PORTA *et al.*, 2000) investigated coupling or co-ordination between heart rate and blood pressure. In contrast to those techniques, JSD considers and classifies different patterns of short-term interactions between heart rate and blood pressure and offers enhanced and detailed information about linear and non-linear interrelationships.

In conclusion, JSD provides a new representation of HR and SP short-term interactions and the opportunity for an easy physiological interpretation. JSD shows significant pregnancy-dependent alterations in the autonomic regulation. Therefore this method could also be suitable for the investigation of gestation-related disorders, such as pre-eclampsia.

Acknowledgments—This study was partly supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG (Vo505/4-1) and from the Federal Ministry of Education, Science, Research & Technology BMBF (13N7720/4).

References

- AKSELROD, S., ELIASH, S., OZ, O., and COHEN, S. (1987): ‘Hemodynamic regulation in SHR: investigation by spectral analysis’, *Am. J. Physiol.*, **253**, pp. H176–183
- BASELLI, G., CERUTTI, S., CIVARDI, S., LIBERATI, D., LOMBARDI, F., MALLIANI, A., and PAGANI, M. (1986): ‘Spectral and cross spectral

- analysis of heart rate and arterial blood pressure signals', *Comput. Biomed. Res.*, **19**, pp. 520–534
- BERTINIERI, G., DI RIENZO, M., CAVALLAZZI, A., FERRARI, A. U., PEDOTTI, A., and MANCIA, G. (1985): 'A new approach to analysis of the arterial baroreflex', *J. Hypertens. Suppl.*, (suppl. 3) pp. 79–81
- CENSI, F., CALCAGNINI, G., LINO, S., SEYDNEJAD, S. R., KITNEY, R. I., and CERUTTI, S. (2000): 'Transient phase locking patterns among respiration, heart rate and blood pressure during cardiorespiratory synchronisation in humans', *Med. Biol. Eng. Comput.*, **38**, pp. 416–426
- COOLEY, R. L., MONTANO, N., COGLIATI, C., VAN DE BORNE, P., RICHENBACHER, W., OREN, R., and SOMERS, V. K. (1998): 'Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability', *Circulation*, **98**, pp. 528–534
- GONZALEZ, J. J., CORDERO, J. J., FERIA, M., and PEREDA, E. (2000): 'Detection and sources of nonlinearity in the variability of cardiac R-R intervals and blood pressure in rats', *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **279**, pp. H3040–3046
- HOYER, D., KAPLAN, D., SCHAAFF, F., and EISELT, M. (1998a): 'Determinism in bivariate cardiorespiratory phase-space sets', *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, **17**, pp. 26–31
- HOYER, D., BAUER, R., WALTER, B., and ZWIENER, U. (1998b): 'Estimation of nonlinear couplings on the basis of complexity and predictability—a new method applied to cardiorespiratory coordination', *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **45**, pp. 545–552
- HUIKURI, H. V., MAKIKALLIO, T., AIRAKSINEN, K. E., MITRANI, R., CASTELLANOS, A., and MYERBURG, R. J. (1999): 'Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy?', *J. Am. Coll. Cardiol.*, **34**, pp. 1878–1883
- IMHOLZ, B. P., WIELING, W., VAN-MONTFRANS, G. A., and WESSELING, K. H. (1998): 'Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology', *Cardiovasc. Res.*, **38**, pp. 605–616
- KURTHS, J., VOSS, A., SAPARIN, P., WITT, A., KLEINER, H. J., and WESSEL, N. (1995): 'Quantitative analysis of heart rate variability', *Chaos*, **5**, pp. 88–94
- LANZA, G. A., GUIDO, V., GALEAZZI, M. M., MUSTILLI, M., NATALI, R., IERARDI, C., MILICI, C., BURZOTTA, F., PASCERI, V., TOMASSINI, F., LUPI, A., and MASERI, A. (1998): 'Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction', *Am. J. Cardiol.*, **82**, pp. 1323–1328
- LEDER, U., HOYER, D., SOMMER, M., BAIER, V., HAUZEISEN, J., ZWIENER, U., and FIGULLA, H. R. (2000): 'Cardiorespiratory desynchronization after acute myocardial infarct', *Z. Kardiol.*, **89**, pp. 630–637
- MALBERG, H., WESSEL, N., SCHIRDEWAN, A., OSTERZIEL, K. J., and VOSS, A. (1999): 'Duale Sequenzmethode zur Analyse der spontanen Baroreflexsensitivität bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie', *Z. Kardiol.*, **88**, pp. 331–337
- PALUS, M., and HOYER, D. (1998): 'Detecting nonlinearity and phase synchronization with surrogate data', *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, **17**, pp. 40–45
- PENAZ, J., VOIGT, A., and TEICHMANN, W. (1976): 'Ein Beitrag zur kontinuierlichen indirekten Blutdruckregistrierung', *Z. Gesamte Inn Med.*, **31**, pp. 1030–1033
- POMPE, B., BLIDH, P., HOYER, D., and EISELT, M. (1998): 'Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system', *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, **17**, pp. 32–39
- PORTA, A., BASELLI, G., LOMBARDI, F., MONTANO, N., MALLIANI, A., and CERUTTI, S. (1999): 'Conditional entropy approach for the evaluation of the coupling strength', *Biol. Cybern.*, **81**, pp. 119–129
- PORTA, A., GUZZETTI, S., MONTANO, N., PAGANI, M., SOMERS, V., MALLIANI, A., BASELLI, G., and CERUTTI, S. (2000): 'Information domain analysis of cardiovascular variability signals: evaluation of regularity synchronisation and co-ordination', *Med. Biol. Eng. Comput.*, **38**, pp. 180–188
- ROSENBLUM, M. G., KURTHS, J., PIKOVSKY, A., SCHAFER, C., TASS, P., and ABEL, H. H. (1998): 'Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction', *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, **17**, pp. 46–53
- SCHACK, B., GRIESZBACH, G., ARNOLD, M., and BOLTEN, J. (1995): 'Dynamic cross-spectral analysis of biological signals by means of bivariate ARMA processes with time-dependent coefficients', *Med. Biol. Eng. Comput.*, **33**, pp. 605–610
- SCHAFER, C., ROSENBLUM, M. G., KURTHS, J., and ABEL, H. H. (1998): 'Heartbeat synchronized with ventilation', *Nature*, **392**, pp. 239–240
- SILKE, B., and MCAULEY, D. (1998): 'Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics', *Hum. Hypertens.*, **12**, pp. 403–409
- STEIN, P. K., and KLEIGER, R. E. (1999): 'Insights from the study of heart rate variability', *Ann. Rev. Med.*, **50**, pp. 249–261
- STYS, A., and STYS, T. (1998): 'Current clinical application of heart rate variability', *Clin. Cardiol.*, **21**, pp. 719–724
- SURAWICZ, B., and FISCH, C. (1992): 'Cardiac alternans: diverse mechanisms and clinical manifestations', *J. Am. Coll. Cardiol.*, **20**, pp. 483–499
- TASK FORCE EUROPEAN SOCIETY CARDIOLOGY and NORTH AMERICAN SOCIETY PACING ELECTROPHYSIOLOGY (1996): 'Heart rate variability—standards of measurement, physiological interpretation and clinical use', *Circulation*, **93**, pp. 1043–1065
- VOSS, A., DIETZ, R., FIEHRING, H., KLEINER, H. J., KURTS, J., SAPARIN, P., VOSSING, H. J., and WITT, A. (1994): 'High resolution, ECG, heart rate variability and non-linear dynamics: tools for high risk stratification', *Electrocardiology '93* (World Scientific Publishing Co. Pte Ltd, 1994), pp. 253–256
- VOSS, A., KURTHS, J., KLEINER, H. J., WITT, A., WESSEL, N., SAPARIN, P., OSTERZIEL, K. J., SCHURATH, R., and DIETZ, R. (1996): 'The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death', *Cardiovasc. Res.*, **31**, pp. 419–433
- VOSS, A., MALBERG, H., SCHUMANN, A., WESSEL, N., WALTHER, T., STEPAN, H., and FABER, R. (2000): 'Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in normal pregnancy', *Am. J. Hypertens.*, **13**, pp. 1218–1225
- WESSEL, N., VOSS, A., MALBERG, H., ZIEHMANN, C., VOSS, H. U., SCHIRDEWAN, A., MEYERFELDT, U., and KURTHS, J. (2000): 'Non-linear analysis of complex phenomena in cardiological data', *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, **11**, pp. 159–173
- WESSELING, K. H., DE WIT, B., VAN DER JOEVEN, G. M. A., VAN GOUDOEVER, J., and SETTELS, J. J. (1995): 'Physiocal, calibrating finger vascular physiology for Finapres', *Homeostasis*, **36**, pp. 67–82
- WITTE, H., PUTSCHE, P., EISELT, M., ARNOLD, M., SCHMIDT, K., and SCHACK, B. (2001): 'Technique for the quantification of transient quadratic phase couplings between heart rate components', *Biomed. Technol.*, **46**, pp. 42–49

Author's biography

MATHIAS BAUMERT graduated as an Engineer of Biomedical Engineering from the University of Applied Sciences, Jena, Germany, in 2000. He is presently a PhD student at the University of Applied Sciences, Jena, in co-operation with the Technical University, Ilmenau, Germany. He is supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Vo505-4/1). His current research interests include signal processing, with focus on non-linear dynamic analysis of the autonomic nervous system. The present projects he is involved in deal with pregnancy disorders, cardiac diseases and physical training.

Forecasting of Life Threatening Arrhythmias Using the Compression Entropy of Heart Rate

M. Baumert¹, V. Baier¹, J. Hauelsen², N. Wessel³, U. Meyerfeldt⁴, A. Schirdewan⁴, A. Voss¹

¹University of Applied Sciences Jena, Department of Medical Engineering, Jena, Germany

²Friedrich Schiller University Jena, Department of Neurology, Biomagnetic Center, Jena, Germany

³University of Potsdam, Institute for Physics, Potsdam, Germany

⁴Humboldt-University Berlin, Charité, Franz-Volhard-Hospital, Berlin, Germany

Summary

Objectives: Ventricular tachycardia (VT) provoking sudden cardiac death (SCD) are a major cause of mortality in the developed countries. The most efficient therapy for SCD prevention are implantable cardioverter defibrillators (ICD). In this study heart rate variability (HRV) measures were analyzed for short-term forecasting of VT in order to improve VT sensing and to enable a patient warning of forthcoming shocks.

Methods: The last 1000 normal beat-to-beat intervals before 50 VT episodes stored by the ICD were analyzed and compared to individually acquired control time series (CON). HRV analysis was performed with standard parameters of time and frequency domain as suggested by the HRV Task Force and furthermore with a newly developed and optimized nonlinear parameter that assesses the compression entropy of heart rate (H_c).

Results: Except of meanNN ($p = 0.02$) we found no significant differences in standard HRV parameters. In contrast, H_c revealed highly significant ($p = 0.007$) alterations in VT compared with CON suggesting a decreased complexity before the onset of VT.

Conclusion: Compression entropy might be a suitable parameter for short-term forecasting of life-threatening tachycardia in ICD.

Keywords

Implantable cardioverter defibrillators, heart rate variability, nonlinear dynamics

Methods Inf Med 2004; 43: 202–6

1. Introduction

Sudden cardiac death (SCD) is a leading cause of mortality in the developed countries with an incidence of 3 million cases per year worldwide [1, 2]. SCD is usually caused by a malignant tachyarrhythmia. In clinical trials, implantable cardioverter defibrillators (ICD) have been the most successful therapy to prevent SCD in high risk patients [3, 4]. The detection of ventricular tachycardia (VT) depends on a single ventricular rate sensing signal, a set of programmable detection criteria, and the resulting detection algorithm. Modern ICD offer enhanced detection criteria [5, 6]. However, inappropriate shocks or anti-tachycardiac pacing remain an important clinical problem in the ICD therapy as they cause unnecessary pain and sometimes pro-arrhythmic effects [7, 8].

Third generation ICD are capable of storing the beat-to-beat intervals (BBI) before VT. Therefore, an assessment of the autonomous nervous system (ANS) by means of heart rate variability (HRV) analysis has become available opening a completely new perspective on arrhythmogenesis. The ANS tone seems to have direct impact on the VT development [9, 10]. However, studies analyzing in ICD stored BBI data led to different results [11–19]. On the one hand it was discovered that mean heart rate, low frequency power and the low to high frequency power ratio, respectively, were increased before VT, on the other hand no significant HRV changes were found. The discrepancy is probably caused by a modified study design as well as different methods for HRV analysis.

HRV analysis has demonstrated to be a potential risk predictor in cardiac patients and is widely performed in time and frequency domain specified by the Task Force of the European Society of Cardiology and the North-American Society of Pacing and Electrophysiology [20].

As a novel approach we assessed the complexity of BBI time series based on its compressibility. According to Shannon's information theory there is a limit in encoding a given sequence, its entropy [21]. Benedetto et al. applied zip-coding for entropy estimation in language trees [22]. Hypothesizing that a robust compressibility based entropy measure is suitable to detect HRV changes before the onset of VT we conducted a study in patients with ICD in order to forecast life-threatening arrhythmias.

2. Methods

2.1 Data and Preprocessing

Fifty patients with severe congestive heart failure were enrolled at the Franz-Volhard-Hospital Berlin. No patient received a class I or III antiarrhythmic drug prior to the study. All patients had an implanted ICD (PCD 7220/ 7221 Medtronic) capable of storing 1024 BBI before the onset of a VT with a resolution of 10 ms. HRV analysis of VT time series was performed in comparison with individually acquired and arbitrarily selected control time series (CON) without arrhythmic events that were stored just before a regular ICD follow-up examination (Fig. 1). Artifacts and ectopic beats were

removed and interpolated by an algorithm using a local variance estimation [23].

2.2 Data compression

In 1977 Ziv and Lempel [24] developed an universal algorithm for lossless data compression (LZ77) using string-matching on a sliding window that is nowadays implemented in many tools including 'zip' and 'Stacker'. The algorithm is briefly explained here (Fig. 2):

A sequence of symbols $\mathbf{x} = x_1, x_2, \dots$ of length L from some given alphabet Θ of size $|\Theta|$ is to be compressed. Subsequences $(x_m, x_{m+1}, \dots, x_n)$ of \mathbf{x} will be denoted by x_m^n .

The algorithm keeps the w most recently encoded source symbols (sliding window of size w). The not-yet-encoded sequence of symbols is stored in the lookahead buffer of size b . The encoder positioned at p looks for the longest match of length n between the not-yet-encoded n -string x_p^{p+n-1} in the lookahead buffer and the already encoded string $x_{p-w}^{p-w+n-1}$ in the window beginning at position v . Thus, the matching string of n symbols is simply encoded by encoding the integers n and v , i.e. a pointer to the previous occurrence of this string in the sliding window. In other words, the LZ77 algorithm operates in the following steps:

- Encode the first w symbols without compression
- Set the pointer $p = w + 1$
- Find for some v in the range of $1 \leq v \leq w$ the largest n in the range of $1 \leq n \leq b$ such that $x_p^{p+n-1} = x_{p-w+v}^{p-w+v+n-1}$
- Encode the integers n and v into unary-binary code and the symbol $x_{p+n} \in \Theta$ without compression
- Set the pointer p to $p = p + 1$ and go to step 3 (iterate)

From the point of information theory the smallest algorithm that produces a string is the entropy of that string (Chaitin-Kolmogorov entropy [25, 26]). Although it is theoretically impossible to develop such an algorithm data compression techniques might be a good approximation. Assuming that the source is an ergodic process the entropy per character x is the length of the compressed string divided by the length of the original string if L tends to ∞ .

2.3 Compression Entropy of Heart Rate

Utilizing data compression for HRV analysis the source is the sinus node emitting a sequence of BBI. Hence, the alphabet Θ

consists of different BBI whereas Φ is mainly affected by the sampling rate s . Consequently, the implementation has to consider integer numbers. Furthermore, a transformation of the BBI string into a unary-binary code is unnecessary for entropy estimation. A matrix \mathbf{M} of length K storing

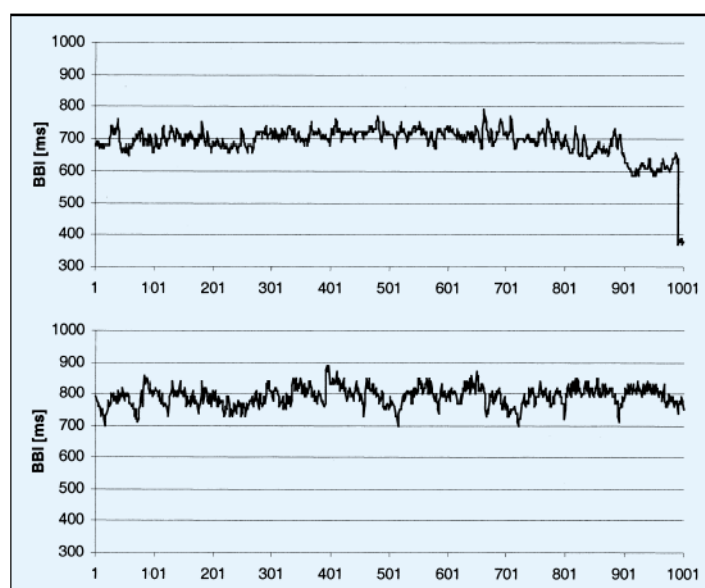


Fig. 1 Beat-to-beat interval time series stored in an implanted cardioverter defibrillator. Top: Time series before the onset of a ventricular tachyarrhythmia of a patient. Bottom: Control time series of the same patient

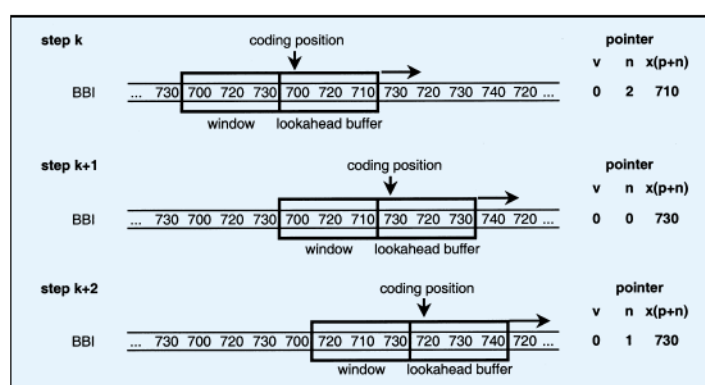


Fig. 2 LZ77 scheme. Window (size three) and lookahead buffer (size three) are shifted through the stream of BBI. The pointer stores position v , length of the matching string n , and the consecutive BBI $x(p + n)$

n_k , v_k , and $x_{k,p-n}$ for each pointer k contains the information. The compression entropy of heart rate H_c is defined as K divided by L . Considering its influencing variables sampling rate, window size, and lookahead buffer size H_c is precisely denoted as H_c^{swb} .

2.4 Standard HRV Parameters

For standard HRV analysis of VT and CON time series we calculated a parameter set of time and frequency domain measures according to the HRV Task Force (Table 1). The frequency domain analysis was performed with linear interpolated time series of 500 ms resolution using Fast Fourier Transform with Blackman-Harris windowing.

2.5 Statistics

In order to optimize H_c^{swb} for VT times series analysis w and b were stepwise incremented and corresponding statistics including median, interquartil range and signed Wilcoxon rank test were computed. The in-

vestigated range was $1 \leq w \leq 20$ and $1 \leq b \leq 10$, respectively. To prove whether HRV parameters are able to separate between VT and CON we calculated group median, interquartil range, the relative differences and signed Wilcoxon rank test. Parameters were considered statistically significant if $p < 0.05$. Furthermore, Pearson's correlation coefficients were computed between all significant parameters.

3. Results

3.1 Compression Entropy Depending on Window Size and Lookahead Buffer Size

Figure 3 displays the mean H_c of CON depending on window size and lookahead buffer size. H_c depended in a logarithmic-like behavior from window size. Although H_c decreased with an increasing lookahead buffer size its influence was noticeable up to a lookahead buffer size of five. The com-

puted H_c values ranged from $H_c^{100,1,1} : 0.77$ (0.68-0.85) to $H_c^{100,20,10} : 0.39$ (0.34-0.49). Group VT showed a similar behavior ranging between $H_c^{100,1,1} : 0.75$ (0.67- 0.82) and $H_c^{100,20,10} : 0.39$ (0.33-0.43).

Figure 4 shows the results of the signed Wilcoxon rank test between CON and VT depending on window and lookahead buffer size. An optimum separation between CON and VT was achieved at a window size of 7 and a lookahead buffer size of 3 ($H_c^{100,7,3} : 0.48$ (0.41-0.61) vs. 0.49 (0.41 to 0.53); $p = 0.007$). Here, the median relative difference of H_c between CON and VT was 8% (Table 2). Significance by chance due to multiple testing is implausible as similar results were achieved within an area of $2 < w < 10$ and $2 < b < 9$.

3.2 Standard HRV Analysis

Table 2 displays the medians of CON and VT, interquartil ranges, relative differences and signed Wilcoxon rank test results of the calculated HRV measures. Except for meanNN (CON: 745 (656-853) vs. VT: 699 (585-802); $p = 0.02$) none of the standard HRV measures was significantly altered before the onset of VT. The correlation coefficient between meanNN and H_c was $r = 0.63$.

4. Discussion

In this paper we introduced a novel method for nonlinear HRV analysis using compression entropy of heart rate. To prove whether HRV analysis provides suitable markers for short-term forecasting of life-threatening arrhythmias in ICD-patients, a set of 50 BBI time series before VT was analyzed. Except for meanNN that was slightly significantly decreased before VT, the analysis revealed no other significantly changed standard HRV parameter, whereas the new H_c parameter was highly significantly reduced before the onset of VT. The reduction of meanNN is in accordance with findings of other authors [11, 19]. As H_c has some correlation ($r = 0.63$) with meanNN we performed a subgroup analysis to prove whether H_c provides additional and partly independent information. Thus, pairs of

Table 1 HRV parameters and their definitions

Parameter	Definition
meanNN	Mean of all normal NN intervals; in ms
sdNN	Standard deviation of all NN intervals; in ms
rmssd	Root mean square of successive NN-interval differences; in ms
P	Power in the frequency band (0-0.4 Hz); in ms ²
VLF	Power in the very low frequency band (0.003-0.04Hz); in ms ²
LF	Power in the low frequency band (0.04-0.15 Hz); in ms ²
HF	Power in the high frequency band (0.15-0.4 Hz); in ms ²
LF/HF	Ratio of LF power to HF power

data with a meanNN differing more than 200 ms were rejected (40 data pairs remained) and the statistical analysis was repeated subsequently. As a result, the significant difference in meanNN was lost whereas the significance in H_c was preserved ($p = 0.03$) demonstrating the potential contribution of H_c .

The intracardiac electrograms preceding a VT were recorded under daily life conditions. Thus, a non-stationary BBI behavior negatively influencing standard HRV parameters has to be considered. Besides ectopic beats, the BBI detection algorithm of ICD might also cause artifacts. Therefore, the originally acquired BBI time series had to be filtered subsequently. Consequently, future ICD performing HRV analysis should necessarily feature a powerful filter algorithm that minimizes risk of erroneous BBI estimation to avoid inappropriate shocks. However, due to the sliding window technique H_c is relatively insensitive to artifacts and instationarity which have only a locally limited influence to the window and lookahead buffer size.

The variations of lookahead buffer size and window size revealed an optimum separation between VT and CON, i.e. the highest significance, at relatively small sizes ($w = 7, b = 3$). Anyhow, the analyses showed that within a narrow range both parameters might be varied without a major loss of significance (see Fig. 4). Apparently, reduced short-term fluctuations of HRV resulted in an increased compression in VT. This might be in consistence with the findings by Wessel et al. [12] and is supposedly caused by the shift of sympathovagal balance toward sympathetic predominance and reduced vagal tone of the ANS [11].

Furthermore, the gradient of H_c in dependency of w and b (Fig. 4) suggests a sensitivity of H_c to vagally rather than sympathetically mediated components of HRV. Since compression entropy analysis represents a short-term method longer lasting patterns reflecting especially sympathetically mediated influences are not or only partially considered for compression.

Besides window size and lookahead buffer size H_c probably depends on the sampling rate and should therefore be a subject of further investigations. Furthermore,

a larger data set should be acquired to validate the presented results but also to quantify and classify different mechanisms of arrhythmia development. Future analyses should also investigate the influence of

VT cycle length and different arrhythmia substrates on its predictability [13].

In conclusion, the nonlinear parameter H_c revealed significant changes in HRV before the onset of VT and might be suitable

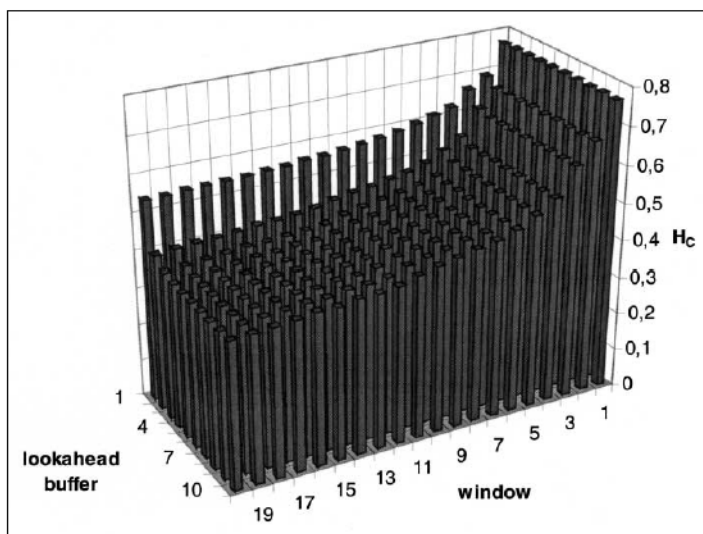


Fig. 3 Compression entropy of heart rate depending on lookahead buffer size and window size. Group mean of CON

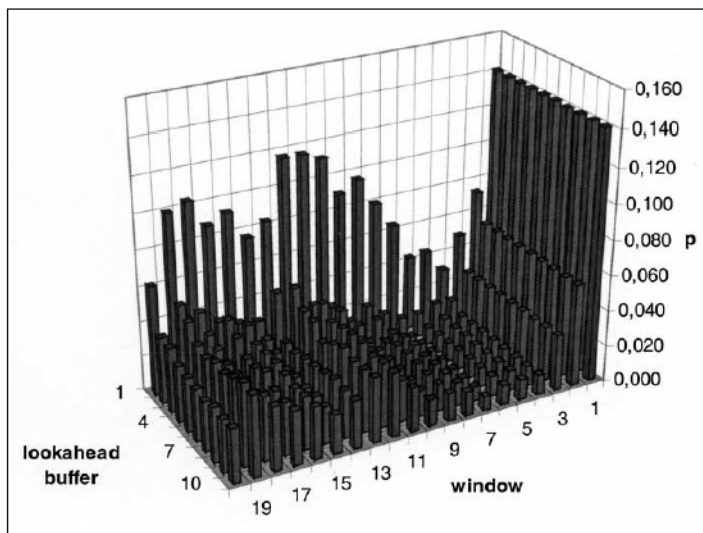


Fig. 4 Wilcoxon test values (VT vs. CON) depending on lookahead buffer size and window size

Table 2 Results of HRV analysis. Median, interquartil range and Wilcoxon test results (n.s. – not significant)

parameter	CON			VT			relative difference [%]			p
	median	interquartil range		median	interquartil range		median	interquartil range		
meanNN [ms]	745	656	853	699	585	802	10	-9,52	22	0.02
sdNN [ms]	50	30	66	38	23	56	7	-32	40	n.s.
rmssd [ms]	17	11	28	15	12	25	12	-20	36	n.s.
P [ms²]	36.1	12.5	132.7	17.7	4.9	114.8	23	-100	80	n.s.
VLF [ms²]	16.1	5.1	52.1	7.0	2.3	71.2	36	-89	70	n.s.
LF [ms²]	4.2	1.4	10.8	3.3	0.5	15.5	30	-33	69	n.s.
HF [ms²]	1.4	0.4	5.2	1.0	0.4	5.2	6	-65	61	n.s.
LF/HF [n.u.]	2.6	1.6	4.1	2.0	1.1	3.2	21	-23	49	n.s.
H _v [n.u.]	0.48	0.42	0.61	0.49	0.41	0.53	8	-6	16	0.007

for the short-term forecasting of life-threatening arrhythmias in ICD in order to improve VT sensing but also to enable an early patient warning of forthcoming shocks.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Vo505/3-1 and DFG Vo505/4-2).

References

- Fogel RI, Prytowsky EN. Management of malignant ventricular arrhythmias and cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2000; 28 (10 Suppl): N165-9.
- Cesar A, Zipes DP. Who needs an ICD? ACC current journal review 2002; 77-80.
- Peters RW, Gold MR. Implantable cardiac defibrillators. *Med Clin North Am* 2001; 85 (2): 343-67.
- Copie X, Piot O, Said MA, Lavergne T, Ollitrault J, Guize L, Le Heuzey JY. Temporal and geographical trends in indications for implantation of cardiac defibrillators in Europe 1993-1998. *Medtronic ICD System Investigators*. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (6): 979-84.
- Schaumann A, von zur Muhlen F, Gonska BD, Kreuzer H. Enhanced detection criteria in implantable cardioverter-defibrillators to avoid inappropriate therapy. *Am J Cardiol* 1996; 12; 78 (5A): 42-50.
- Kettering K, Dornberger V, Lang R, Vonthein R, Suchalla R, Bosch RF, Mewis C, Eigenberger B, Kuhlkamp V. Enhanced detection criteria in implantable cardioverter defibrillators: sensitivity and specificity of the stability algorithm at different heart rates. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (9 Pt 1): 1325-33.
- Favale S, Nacci F, Galati A, Accogli M, De Giorgi V, Greco MR, Nastasi M, Pierfelice O, Rossi S, Gargaro A. Electrogram width parameter analysis in implantable cardioverter defibrillators: Influence of body position and electrode configuration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (12): 1732-8.
- Washizuka T, Chinushi M, Tagawa M, Kasai H, Watanabe H, Hosaka Y, Yamashita F, Furushima H, Abe A, Watanabe H, Hayashi J, Aizawa Y. Inappropriate discharges by fourth generation implantable cardioverter defibrillators in patients with ventricular arrhythmias. *Jpn Circ J* 2001; 65 (11): 927-30.
- Filipecki A, Trusz-Gluza M, Szydło K, Giec L. Value of heart rate variability parameters for prediction of serious arrhythmic events in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11 Pt 2): 1852-6.
- Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Knop U, Maisch B. Heart rate variability and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19 (11 Pt 2): 1841-4.
- Lombardi F, Porta A, Marzeggalli M, Favale S, Santini M, Vincenti A, De Rosa A. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Participating Investigators of ICD-HRV Italian Study Group. *Am J Cardiol* 2000; 86 (9): 959-63.
- Wessel N, Ziehmman C, Kurths J, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 2000; 61 (1): 733-9.
- Meyerfeldt U, Wessel N, Schutt H, Selbig D, Schumann A, Voss A, Kurths J, Ziehmman C, Dietz R, Schirdewan A. Heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias. *Int J Cardiol* 2002; 84 (2-3): 141-51.
- Pruvot E, Thonet G, Vesin JM, van-Melle G, Seidl K, Schmidinger H, Brachmann J, Jung W, Hoffmann E, Tavernier R, Block M, Podczek A, Fromer M. Heart rate dynamics at the onset of ventricular tachyarrhythmias as retrieved from implantable cardioverter-defibrillators in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 23: 2398-404.
- Vybiral T, Glaeser DH, Goldberger AL, Rigney DR, Hess KR, Mietus J, Skinner JE, Francis M, Pratt CM. Conventional heart rate variability analysis of ambulatory electrocardiographic recordings fails to predict imminent ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (2): 557-65.
- Mani V, Wu X, Wood MA, Ellenbogen KA, Hsia PW. Variation of spectral power immediately prior to spontaneous onset of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in implantable cardioverter defibrillator patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10(12): 1586-96.
- Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, Airaksinen J, Ikaheimo MJ, Castellanos A, Myerburg RJ. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93 (10): 1836-44.
- Osaka M, Saitoh H, Sasabe N, Atarashi H, Kato T, Hayakawa H, Cohen RJ. Changes in autonomic activity preceding onset of nonsustained ventricular tachycardia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1996; 1 (1): 3-11.
- Nemec J, Hammill SC, Shen WK. Increase in heart rate precedes episodes of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillators: analysis of spontaneous ventricular tachycardia database. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22 (12): 1729-38.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17 (3): 354-81.
- Shannon CE. The Bell System Technical J 1948; (27) 379 and 623.
- Benedetto D, Caglioti E, Loreto V. Language trees and Zipping. *Phys Rev Lett* 2002; 88 (4): 048702.
- Wessel N, Voss A, Malberg H, Ziehmman C, Voss HU, Schirdewan A, Meyerfeldt U, Kurths J. Non-linear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie* 2000; 11 (3): 159-73.
- Lempel A, Ziv J. A Universal Algorithm for Sequential Date-Compression. *IEEE Trans Inf Th* 1977; 337-43.
- Chatin GJ. Information, randomness and incompleteness. Singapore: World Scientific; 1990.
- Li M, Vitányi P. An introduction to Kolmogorov complexity and its applications. Springer; 1997.

Correspondence to:
Prof. Dr. Andreas Voss
University of Applied Sciences Jena
Department of Medical Engineering
Carl-Zeiss-Promenade 2
07745 Jena
Germany
E-mail: voss@fh-jena.de

B Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Außer mir waren keine weitere Personen an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch angesehen wird und den erfolglosen Abbruch des Promotionsverfahrens zur Folge hat.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

C Thesen

Thesen zur Dissertation „Variabilität und Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck in der normotensiven und hypertensiven Schwangerschaft“, vorgelegt von Mathias Baumert.

1. Während der Schwangerschaft stellt sich die maternale kardiovaskuläre Regulation auf die Bedürfnisse von Mutter und Kind ein.
2. Hypertensive Schwangerschaftsverläufe, insbesondere die schwerwiegende Form der Präeklampsie, sind eine der Hauptursachen der mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität.
3. Die kardiovaskuläre Regulation erfolgt durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Subsysteme.
4. Mit Hilfe von Analysen der Variabilität und Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck kann die kardiovaskuläre Regulation nichtinvasiv untersucht werden.
5. Aufgrund des vorwiegend nichtlinearen Charakters biologischer Systeme liefern lineare Signalanalyseverfahren nur eine unvollständige Beschreibung und machen den Einsatz nichtlinearer Verfahren nötig.
6. Die Komprimierbarkeit von Herzfrequenz- und Blutdruckzeitreihen erlaubt Rückschlüsse über deren Komplexität.
7. Mit Hilfe der symbolischen Dynamik lassen sich erweiterte Informationen über das Wechselspiel von Herzfrequenz und Blutdruck gewinnen.
8. Die normotensive Schwangerschaft spiegelt sich, im Vergleich zu Nichtschwangeren, in veränderten Variabilitätsparametern wieder. Für die kontinuierliche Adaption der kardiovaskulären Regulation während der zweiten Schwangerschaftshälfte kann mittels der Variabilitätsparameter ein Profil erstellt werden.
9. Die verschiedenen Hypertonieformen drücken sich, im Vergleich zu normotensiven Schwangeren, in veränderten Variabilitätsparametern aus.
10. Normotensive Schwangere mit präeklampsischen Ausgang zeigen gegenüber normotensiven Schwangeren mit komplikationsfreien Ausgang bereits frühzeitig veränderte Variabilitätsparameter.
11. Die Variabilitätsparameter erlauben gegenüber dem Standardverfahren, der Doppler-Blutflussmessung in den Uterinarterien, eine deutlich verbesserte Früherkennung der Präeklampsie.
12. In klinischen Folgestudien sind die gewonnenen Ergebnisse zu validieren.